

Aus dem Bereich Innere Medizin III
Klinische und Experimentelle Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
(Prof. Dr. med. U. Laufs)

Verbesserung der kardialen Hämodynamik nach perkutaner
Mitralklappenreparatur anhand nicht-invasiver Druck-Volumen-
Analyse

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2016

Vorgelegt von: Lucia Segura Schmitz

Geb. am 10.11.1990 in Frankfurt am Main

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung

1.1	Zusammenfassung - deutsch	III
1.2	Zusammenfassung – englisch	V

2. Einleitung

2.1	Epidemiologie	- 1 -
2.2	Ätiologie und Pathophysiologie	- 1 -
2.3	Diagnostik	- 3 -
2.4	Prognose	- 5 -
2.5	Therapie	- 5 -
2.5.1	Konservative Therapie	- 5 -
2.5.2	Operative Therapie	- 6 -
2.5.3	Intervention	- 7 -
2.6	Nicht-invasive Druck-Volumen-Analyse	- 8 -
2.7	Eigene Fragestellung	- 9 -

3. Methoden

3.1	Patientenpopulation und Studiendesign	- 11 -
3.2	Die perkutane Mitralklappenreparatur	- 11 -
3.3	Echokardiographische Untersuchung	- 12 -
3.3.1	Bestimmung der linkskardialen Volumina und des HZV	- 13 -
3.3.2	Quantifizierung des Schweregrades der Mitralsuffizienz	- 13 -
3.3.3	Berechnung der linksventrikulären Pumpfunktion	- 14 -
3.3.4	Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion	- 14 -
3.3.5	Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion	- 15 -
3.4	Nicht-invasive Single-beat Druck-Volumen Analyse	- 15 -
3.4.1	Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung und Elastance	- 16 -
3.4.2	Peak-Power-Index und Preload Recrutable Stroke Work	- 17 -
3.4.3	Berechnung der Nachlast	- 18 -

3.4.4	Berechnung der Schlagarbeit	- 18 -
3.5	Statistische Auswertung	- 19 -
4.	Ergebnisse	
4.1	Patientenpopulation und das prozedurale Ergebnis	- 20 -
4.2	Hämodynamische Werte	- 22 -
4.3	Kontraktilitätsparameter	- 25 -
4.4	Primäre versus sekundäre Mitralinsuffizienz	- 30 -
4.5	Intra- und Interobserver-Variabilität	- 35 -
5.	Diskussion	
5.1	Beurteilung der Ergebnisse	- 36 -
5.1.1	Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Drucks	- 36 -
5.1.2	Ejektionsfraktion und Vorwärts-Ejektionsfraktion	- 37 -
5.1.3	Abnahme des globalen Strains	- 38 -
5.1.4	Das Herzzeitvolumen nach MitraClip-Implantation	- 38 -
5.1.5	Beurteilung des linksventrikulären diastolischen Füllungsdrucks	- 39 -
5.1.6	Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion	- 39 -
5.1.7	Diskussion der Elastance und der LV-Kontraktilität	- 39 -
5.1.8	Parameter der Nachlast	- 41 -
5.1.9	Reduktion der Druck-Volumen-Fläche	- 41 -
5.1.10	Ökonomisierte Funktion nach Klappenreparatur	- 41 -
5.2	Einschränkungen	- 42 -
5.3	Zusammenfassung	- 43 -
6.	Literaturverzeichnis	- 44 -
7.	Abbildungsverzeichnis	- 48 -
8.	Tabellenverzeichnis	- 49 -
9.	Abkürzungsverzeichnis	- 50 -
10.	Publikationen und Abstracts	- 52 -
11.	Danksagung	- 53 -

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung - deutsch

Zielsetzung

Die Mitralklappeninsuffizienz verursacht eine Volumenbelastung des linken Ventrikels, die zu dekompensierter Herzinsuffizienz führen kann. Ziel dieser Studie war es, die frühen hämodynamischen Veränderungen bei Patienten nach perkutaner Mitralklappenreparatur (mitral valve repair (MVR)) nicht-invasiv zu untersuchen.

Methoden und Ergebnisse

46 Patienten (mittleres Alter 72 Jahre, 54% Männer) wurden prospektiv vor, sowie nach perkutaner Mitralklappenreparatur mittels Mitraclip-Implantation untersucht. 70% der Patienten wiesen eine sekundäre Mitralinsuffizienz auf. Linksventrikuläre Druck-Volumen-Kurven wurden anhand transthorakaler echokardiographischer Untersuchung bei gleichzeitiger Blutdruckmessung rekonstruiert. Die MVR reduzierte den linksventrikulären (LV) end-diastolischen Volumen-Index von $87 \pm 41\text{ml}$ auf $80 \pm 40\text{ml}$ ($p < 0.0001$). Der LV end-systolische Volumen-Index blieb unverändert, $55 \pm 37\text{ml}$ vor und $54 \pm 37\text{ml}$ nach Intervention ($p = 0.52$). Infolgedessen nahm auch das totale Schlagvolumen nach erfolgreicher MVR von $60 \pm 23\text{ml}$ auf $49 \pm 16\text{ml}$ ab ($p < 0.0001$). Demzufolge reduzierte sich die Ejektionsfraktion von $41 \pm 14\%$ auf $37 \pm 13\%$ ($p = 0.002$) und der globale longitudinale Strain von $-11 \pm 4,9\%$ auf $-9,1 \pm 4,4\%$ ($p = 0.0001$). Das Vorwärts-Schlagvolumen, sowie das Vorwärts-Herzzeitvolumen blieben konstant, $43 \pm 12\text{ml}$ vs. $42 \pm 11\text{ml}$ ($p = 0.39$) und $3,2 \pm 0,9\text{L/min}$ vs. $3,4 \pm 0,8\text{L/min}$ ($p = 0.14$). Die linksventrikuläre Kontraktilität blieb vor und nach der MVR unverändert. Die Untersuchungen erfolgten bei ähnlichen Blutdruck-Werten. Die Gesamtarbeit des linken Ventrikels, dargestellt als Druck-Volumen-Fläche, nahm von $10903 \pm 4410\text{mmHg*ml}$ auf $9124 \pm 2968\text{mmHg*ml}$, $p = 0.0007$ ab. Dies beruhte auf einer reduzierten Schlagarbeit ($5546 \pm 2241\text{mmHg*ml}$ vs. $4414 \pm 1412\text{mmHg*ml}$, $p < 0.0001$).

Schlussfolgerung

Die perkutane Mitralklappenreparatur führte zu einem reduzierten end-diastolischen Volumen aufgrund des reduzierten Regurgitationsvolumens. Dies führte zu einer Abnahme der systolischen Parameter Ejektionsfraktion und globaler longitudinaler Strain. Die linksventrikuläre Kontraktilität und das Herzzeitvolumen blieben unverändert. Daher führte eine erfolgreiche perkutane Mitralklappenreparatur zu einer reduzierten myokardialen Arbeit und einer ökonomisierten kardialen Funktion.

1.2 Zusammenfassung – englisch

Improvement in non-invasive pressure-volume analysis after percutaneous mitral valve repair

Purpose

Mitral regurgitation imposes a volume load on the left ventricle which may lead to congestive heart failure. The main purpose of this study was the reconstruction of non-invasive pressure-volume-loops in patients undergoing percutaneous mitral valve repair (MVR) based on echocardiography with simultaneous blood pressure measurements.

Methods and results

This study included 46 consecutive patients (mean age 72 years, 54% men) whose examination took place before and after catheter-based MitraClip implantation. The main proportion (70%) of the patients had secondary mitral regurgitation. The reconstruction of single-beat pressure-volume-loops was made on the basis of transthoracic echocardiography with simultaneous blood pressure measurements. MVR reduced left ventricular (LV) end-diastolic volume-index from $87 \pm 41\text{ml}$ to $80 \pm 40\text{ml}$ ($p < 0.0001$). LV end-systolic volume-index remained unchanged, $55 \pm 37\text{ml}$ to $54 \pm 37\text{ml}$ after MVR ($p = 0.52$), therefore total stroke volume declined from $60 \pm 23\text{ml}$ to $49 \pm 16\text{ml}$ ($p < 0.0001$) as a result of successful MVR. Concurrently, there was a reduction in ejection fraction from $41 \pm 14\%$ to $37 \pm 13\%$ ($p = 0.002$), as well as in global longitudinal strain from $-11 \pm 4,9\%$ to $-9,1 \pm 4,4\%$ ($p = 0.0001$). Forward stroke volume and forward cardiac output were constant, $43 \pm 12\text{ml}$ vs. $42 \pm 11\text{ml}$ ($p = 0.39$) and $3,2 \pm 0,9\text{L/min}$ vs. $3,4 \pm 0,8\text{L/min}$ ($p = 0.14$). Left ventricular contractility (endsystolic elastance, peak power index) and LV afterload (arterial elastance, endsystolic wall stress and total vascular resistance) remained comparable before and after MVR. The patients had similar blood pressure values before and after MVR. Total mechanical energy of the left ventricle assessed as pressure-volume area declined from $10903 \pm 4410\text{mmHg*ml}$ to $9124 \pm 2968\text{mmHg*ml}$, $p = 0.0007$ due to a reduced stroke work ($5546 \pm 2241\text{mmHg*ml}$ vs. $4414 \pm 1412\text{mmHg*ml}$, $p < 0.0001$).

Conclusion

Successful percutaneous mitral valve repair reduces the end-diastolic volume by decreasing the regurgitation volume. This leads to a reduction of total ejection fraction and global longitudinal strain. Left ventricular contractility and cardiac output are preserved. Therefore, mitral valve repair is associated with a reduced myocardial work and an economized cardiac function.

2. Einleitung

2.1 Epidemiologie

Die Mitralsuffizienz ist mit einer Gesamtprävalenz von etwa 1-2% nach der Aortenstenose das zweithäufigste Klappenventium in Europa. Mit dem 75. Lebensjahr erhöht sich die Prävalenz auf über 10 % und wird so zu einem stetig wachsenden Gesundheitsproblem, welches ein Anpassen der Therapieoptionen an die sich demographisch wandelnde Bevölkerung fordert (Nkomo et al. 2006).

2.2 Ätiologie und Pathophysiologie

Zunächst muss die chronische Form der Mitralsuffizienz von der seltenen akuten Form abgegrenzt werden. Schnell voranschreitende Prozesse, welche die Klappenklappe oder den gesamten Klappenhalteapparat schädigen, führen zu einer sich rasch manifestierenden akuten Herzinsuffizienz. Durch den akuten Beginn können sich Vorhof und Ventrikel nicht an die veränderten Volumen- und Druckverhältnisse anpassen. Rasch kommt es zur kardialen Dekompensation mit reaktiver pulmonaler Hypertonie und Lungenstauung. Dies kann im Rahmen eines Myokardinfarktes mit Papillarmuskelruptur, eines akuten Thoraxtraumas oder auch im Verlauf einer bakteriellen Endokarditis geschehen.

Nach der Carpentier-Klassifikation erfolgt eine Unterteilung der Mitralsuffizienz in eine primäre - degenerative bzw. organische - und in eine sekundäre (funktionelle) Form (Tab. 1). Aspekte, die hierbei zur weiteren Beurteilung herangezogen werden, sind zum einen die führende Ursache und die Segelbewegung. Des Weiteren werden akute von chronischen Pathologien unterschieden. Die vorliegende Arbeit widmete sich in ihrer Fragestellung ausschließlich der chronischen Mitralsuffizienz.

Ursachen primärer Mitralsuffizienz sind Erkrankungen der Mitralklappe selbst oder des Mitralklappenhalteapparates. Häufig steht die degenerativ bedingte Mitralsuffizienz im direkten Zusammenhang mit einem Prolaps oder einem teilweisem Abriss des subvalvulären Halteapparates („flail leaflet“) der

Mitralklappe, der zu einer exzessiven Segelbewegung führt (Nickenig et al. 2013).

Ursachen und Mechanismen der Mitralsuffizienz				
Primär (degenerativ bzw. organisch)				Sekundär (funktionell)
	Typ I ¹	Typ II ²	Typ IIIa ³	Typ I ¹ /IIIb ³
Nichtischämisch	Degenerativ	Degenerativ („flail leaflet“)	Rheumatisch (chronisch)	Kardiomyopathie
	Endokarditis (Perforation)	Endokarditis (rupturierte Chordae)	Iatrogen (Betrachtung, Medikamente)	Myokarditis
	Kongenital („cleft“)	Traumatisch (rupturierte Chordae, Papillarmuskel) Rheumatisch (akut)	Inflammatorisch	Andere Ursachen der linksventrikulären Dysfunktion
Ischämisch	-	Rupturierter Papillarmuskel		Funktionelle Ischämie

¹ normale Segelbewegung, ² exzessive Segelbewegung, ³ restriktive Segelbewegung, IIIa in der Diastole und Systole, IIIb in der Systole

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralsuffizienz (Nickenig et al. 2013)

Pathologische Prozesse, die zu einer linksventrikulären Dysfunktion und damit zu einem ventrikulären Remodeling führen, können in der Folge auch die Klappenstruktur sekundär verändern und eine Maladaptation der Mitralsegel bedingen. Da hierbei aber die Mitralklappe primär nicht pathologisch verändert ist, handelt es sich um eine funktionelle Mitralsuffizienz. Zugrundeliegende Ursachen sind vor allem die dilatative oder ischämische Kardiomyopathie, eine Myokarditis oder auch eine funktionelle Ischämie. Vorherrschender Pathomechanismus ist zum einen die Dilatation des Mitralklappenanulus, die eine Koaptation des anterioren und posterioren Segels während der Systole verhindert und zum anderen ein verstärkter Zug der Chordae tendineae und der Papillarmuskeln an der Mitralklappe, der zu einer restriktiven Bewegung und einem daraus resultierenden „tenting“ der Klappensegel führt: Die ursprünglich sattelförmig konfigurierte Mitralklappe flacht ab und spannt sich systolisch zeltartig auf mit resultierendem zentralem Insuffizienzjet.

Systolisch kommt es durch den inkompletten Klappenschluss zur Regurgitation von Blut entsprechend eines Druckgefälles vom linken Ventrikel in den linken Vorhof. Die chronische Volumenüberlastung führt zunächst zur linksatrialen Dilatation und, bedingt durch das Pendelvolumen, auch zur Dilatation und exzentrischen Hypertrophie des linken Ventrikels. Konsekutiv entsteht ein Druckanstieg linksatrial und enddiastolisch auch linksventrikulär. Kann der linke Vorhof sich nicht weiter an die erhöhten Drücke adaptieren, kommt es zum Rückstau von Blut in die Pulmonalgefäße bis hin zur Ausbildung einer postkapillären pulmonalen Hypertonie, die bei chronischem Verlauf eine pulmonale Stauung und Rechtsherzbelastung mit sich bringt.

Die oft jahrelang symptomfreie Mitralsuffizienz erklärt sich dadurch, dass durch Kompensationsmechanismen das Herzzeit-Volumen auf einem erhöhten Druck-Volumen-Niveau aufrechterhalten werden kann. Dies geschieht auf Grundlage des Frank-Starling-Mechanismus, der besagt, dass eine erhöhte Vorlast mit einer verbesserten Kontraktilität des Ventrikels einhergeht (Shiels & White 2008). Jedoch gelingt dies nur solange bis eine kritische Dehnung erreicht wird und das Herz dekompenziert. Zudem fängt der linke Vorhof Druckveränderungen durch Dilatation ab und verhindert dadurch zunächst den Rückstrom von Blut in die klappenlosen Pulmonalvenen.

2.3 Diagnostik

Die Mitralsuffizienz kann sich klinisch durch Belastungsdyspnoe, Ermüdung, Schwindel etc. als Zeichen der Herzinsuffizienz, sowie durch deren Folgeerscheinungen, wie Ödeme und Lungenstauung, äußern. Bei entsprechender klinischer Symptomatik wird zur weiteren Beurteilung eine transthorakale echokardiographische Untersuchung durchgeführt. Hierbei stehen die Ursachenfindung und der zugrundeliegende Pathomechanismus im Vordergrund. Es wird die Beweglichkeit der Segel und des Klappenhalteapparates beurteilt. Auch die Schweregradeinteilung der Mitralsuffizienz erfolgt im Rahmen der echokardiographischen Untersuchung. Den aktuellen Leitlinien zur Evaluierung der Mitralsuffizienz entsprechend wird die Mitralsuffizienz in 4 Schweregrade eingeteilt – geringgradig (1+) bis hochgradig (4+) (Grayburn et al. 2012). Das Ausmaß der

Mitralklappeninsuffizienz lässt sich allerdings nicht anhand eines einzelnen Parameters bestimmen. Vielmehr steht die multiparametrische Zusammenschau mehrerer Befunde im Vordergrund. Dazu gehören zum einen quantitative Parameter wie die Breite der Vena contracta (VC), das Regurgitationsvolumen, die Regurgitationsfraktion (RF), die Größe des linken Vorhofs und Ventrikels, sowie das Ausmaß der EROA (effective regurgitant orifice area) und zum anderen geben dopplerkardiographische Messungen über der Mitralklappe wichtige Hinweise auf eine fortgeschrittene Insuffizienz. Das Regurgitationsvolumen und die EROA hängen stark von hämodynamischen Prozessen wie Vor- und Nachlastveränderungen und der linksventrikulären Funktion ab. Aus diesem Grund sollten Messungen am besten bei ähnlichen Untersuchungsbedingungen erfolgen.

Schließlich sind zudem auch die Beurteilung der links- wie auch der rechtsventrikulären Funktion und Geometrie, sowie die Erfassung einer pulmonalen Hypertonie wichtige Anhaltspunkte, um den pathophysiologischen Progress abschätzen zu können. Zu beachten ist, dass der kardiale Füllungsstatus, die Herzfrequenz und der Blutdruck Einfluss auf die ventrikuläre Funktion nehmen. Bei schlechten Schallbedingungen und zur weiteren Untersuchung der Klappenmorphologie, besonders im Hinblick auf eine bevorstehende Operation oder Intervention besteht die Indikation zur transösophagealen Echokardiographie (TEE) mit einer deutlich besseren Darstellung der Mitralklappe.

Die invasive Diagnostik mit dem Linksherzkatheter dient zusätzlich dem Ausschluss einer therapiebedürftigen KHK (koronare Herzkrankheit) und vervollständigt die Einstufung des Insuffizienzgrades. Mittels Druckmessungen im großen und kleinen Kreislauf und röntgenologischer Darstellung des Kontrastmittelrefluxes in den linken Vorhof und Berechnung der Regurgitationsfraktion durch die Lävokardiographie und die Herzzeitvolumen-Messung kann die Mitralklappeninsuffizienz weiter graduiert werden.

Laboranalytisch gibt vor allem die Untersuchung der „brain natriuretic peptides“ (BNP) bzw. seines Abspaltprodukts - das NT-proBNP - Aufschluss über den Fortschritt der Herzinsuffizienz. BNP wird von Kardiomyozyten im Myokard produziert und bei erhöhter Wandspannung sezerniert. Die BNP-Plasmaspiegel

korrelieren zum einen mit dem Schweregrad der Mitralinsuffizienz und zum anderen gelten sie als Biomarker für ein schlechtes klinisches Outcome, wenn nachfolgend lediglich eine konservative Therapie erfolgt. Zudem konnte gezeigt werden, dass die BNP-Plasmaspiegel nach erfolgreicher Operation oder Intervention wieder absinken (Sutton et al. 2003).

2.4 Prognose

Die Prognose ist von zahlreichen Faktoren abhängig. Dazu gehören das Patientenalter und Komorbiditäten, der Schweregrad der Mitralinsuffizienz, sowie die Symptomatik. Zudem erhöhen auch beginnende strukturelle kardiale Veränderungen die Morbidität und Mortalität. Dementsprechend ist die Prognose von jungen asymptomatischen Patienten ohne weitere Risikofaktoren relativ gut, wohingegen bei symptomatischen Patienten mit hochgradiger Mitralinsuffizienz von einer kardialen Ereignisrate von bis zu 10% auszugehen ist (Nickenig et al. 2013).

2.5 Therapie

2.5.1 Konservative Therapie

Da der zugrundeliegende Pathomechanismus von primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz ein anderer ist, gelten auch für die therapeutischen Optionen andere Rahmenbedingungen. Sollte ein Klappenvitium Merkmale einer primären und sekundären Insuffizienz zeigen, so resultiert immer die Therapie des führenden Pathomechanismus (Vahanian et al. 2012).

Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz ohne Zeichen einer beginnenden Herzinsuffizienz profitieren zunächst nicht von einer medikamentösen Therapie. Erst bei Abnahme der linksventrikulären Pumpfunktion erweisen sich Nachlastsenker wie ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten als vorteilhaft. Sie sollten auch bei fortgeschrittener Mitralinsuffizienz und schwerer Symptomatik bei Patienten eingesetzt werden, die für eine Operation nicht in Frage kommen oder die auch nach Operation persistierende Symptome

aufweisen. Zur symptomatischen Therapie stehen Diuretika, Aldosteronrezeptorantagonisten als auch Betablocker zur Verfügung.

Bei der funktionellen Mitralinsuffizienz bildet hingegen eine optimale medikamentöse Einstellung der zugrunde liegenden Herzinsuffizienz den Grundstein der Therapie. Entsprechend der aktuellen Leitlinien gehören ACE-Hemmer oder AT1-Rezeptorantagonisten, Betablocker, Aldosteronrezeptorantagonisten und Diuretika zur symptomatischen Therapie (Ponikowski et al. 2016). Die spezifische Behandlung der Mitralinsuffizienz und das weitere therapeutische Vorgehen sollte erst nach optimaler medikamentöser Einstellung und – falls indiziert – kardialer Resynchronisationstherapie beurteilt werden (Vahanian et al. 2012; Ponikowski et al. 2016).

2.5.2 Operative Therapie

Die chirurgische Mitralklappenrekonstruktion stellt den Goldstandard der Therapiemöglichkeiten für symptomatische Patienten mit einer primären Mitralinsuffizienz dar. Der Zugang erfolgt in der Regel mittels einer medianen Sternotomie. Ziel ist wieder eine regelgerechte Koaptation der beiden Klappensegel zu erreichen und dadurch die Mitralinsuffizienz zu reduzieren. Die besten Bedingungen bietet ein prolabierte Segel mit einem „Zuviel“ an Klappenmaterial. Kalzifizierte Klappen hingegen erschweren eine erfolgreiche Rekonstruktion. Eine Ringplastik korrigiert die häufig zusätzlich bestehende Ringdilatation, die auf die vorliegende Vorhofdilatation zurückzuführen ist. Auch bei nicht dilatiertem Ring wird eine Anuloplastik empfohlen, um einer fortschreitenden Degeneration entgegenzuwirken und die Klappensegel zu entlasten.

Der chirurgische Klappenersatz impliziert den Einsatz einer biologischen oder mechanischen Herzklappenprothese. Die Vor- und Nachteile der jeweiligen Klappen sind mit Blick auf den Patienten individuell abzuwägen: Mechanische Prothesen zeichnen sich durch eine längere Haltbarkeit aus, verlangen aber nach einer lebenslangen Antikoagulation mit entsprechenden Risiken. Bioprothesen hingegen zeigen ein niedriges Embolierisiko, die Klappenhaltbarkeit ist jedoch im Vergleich kürzer.

Eine aktuelle Studie bei Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz zeigte ein vergleichbares Ergebnis nach 2 Jahren mit Klappenersatz und Klappenrekonstruktion (Goldstein et al. 2016).

Die Operabilität von Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz gilt es anhand des individuellen Risikos zu bewerten. Aufgrund eines per se vorgeschädigten Ventrikels und einer Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion ist das operative Risiko im Vergleich zur primären Mitralinsuffizienz deutlich erhöht. Des Weiteren führt die fortschreitende Herzinsuffizienz, insbesondere durch progredientes linksventrikuläres Remodeling, zu erhöhten Rezidivraten nach Operation (Ciarka et al. 2010). Dementsprechend kann die Indikation zur operativen Korrektur der Mitralinsuffizienz nur bei symptomatischen Patienten unter optimaler medikamentöser Einstellung, die keine oder nur geringe Komorbiditäten aufweisen, erwogen werden. Studien zeigen jedoch, dass bei gleichzeitig bestehender Indikation zur Bypassoperation eine operative Sanierung der Mitralklappe gerechtfertigt sein kann und zu einem verbesserten Überleben nach Operation oder zumindest zu einer kurzfristigen Verbesserung der Ejektionsfraktion und der subjektiven Leistungsfähigkeit des Patienten führen kann (Deja et al. 2012; Mihaljevic et al. 2007; Carson et al. 2013; Ponikowski et al. 2016).

2.5.3 Intervention

Grundlage der interventionellen MitraClip-Behandlung ist die Alfieri-Nahttechnik, bei der durch das klappenrandnahe Vernähen des anterioren mit dem posterioren Segels eine Doppelöffnung entsteht und somit ein verbesserter Klappenschluss, sowie eine indirekte Raffung des meist dilatierten Mitralklappenrings erreicht werden kann (Vanhanian A, 2012). Der Eingriff erfolgt in Intubationsnarkose und unter TEE-Kontrolle. Nach venöser Punktion der rechten Vena femoralis wird eine Schleuse bis zum Vorhofseptum vorgeschoben. Nach transseptaler Punktion etwa 4 cm oberhalb des Mitralklappenanulus kann der MitraClip in den linken Vorhof eingebracht werden. Der Clip kann nun über die Klappenebene vorgeschoben werden und beim Zurückziehen die Mitralklappensegel greifen. Unter TEE-Kontrolle kann der direkte Effekt auf die Mitralinsuffizienz dargestellt werden. Gegebenenfalls ist die Implantation eines weiteren MitraClips erforderlich.

Die Indikation zur interventionellen Behandlung mit dem MitraClip-System erfolgt auf Grundlage verschiedener Einflussfaktoren. Dazu zählen vor allem ein fortgeschrittenes Lebensalter, Komorbiditäten, Voroperationen sowie eine reduzierte linksventrikuläre Funktion. Generell kann keine allgemeine Indikation zur MitraClip-Implantation bei Mitralinsuffizienz gegeben werden. (Nickenig et al. 2013). Grundsätzlich kommen Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz und erhöhtem operativen Risiko für eine interventionelle Therapie in Frage. Die Indikation zur interventionellen Therapie bei Patienten mit einer sekundären Mitralinsuffizienz besteht insbesondere dann, wenn neben einem erhöhten operativen Risiko, kein operativer Revaskularisierungsbedarf besteht. Die Therapieentscheidung wird in jedem Fall individuell und interdisziplinär im Rahmen eines Herz-Teams getroffen. Entsprechend der EVEREST II- Studie profitiert vor allem die Subgruppe der Patienten, die zum einen eine funktionelle Insuffizienz, sowie eine eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion aufweisen (Foster et al. 2013).

Die besten Voraussetzung für eine erfolgreiche MitraClip-Implantation haben demnach Patienten mit hochgradiger funktioneller Mitralinsuffizienz, einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (EF) $<30\%$ und optimaler Klappenmorphologie, die zudem ein sehr hohes operatives Risiko aufweisen. Die Klappenmorphologie und Segelmobilität entscheiden über die Durchführbarkeit der Intervention. Kalzifizierte Segel können beispielsweise das sichere Anbringen des MitraClips erschweren. Vor Implantation muss zudem eine relevante Mitralstenose mit einem mittleren Gradienten über 5 mmHg ausgeschlossen werden.

2.6 Nicht-invasive Druck-Volumen-Analyse

Druck-Volumen-Kurven des linken Ventrikels zeigen den direkten Zusammenhang zwischen intraventrikulären Druckverhältnissen und Volumina in einem Herzzyklus. Besonders in Hinblick auf eine chronische Herzinsuffizienz ist die genaue Kenntnis der linksventrikulären Funktion relevant. Zwar erlauben bildgebende Verfahren die Darstellung der Pumpfunktion, eine genaue Analyse der Kontraktilität gelingt allerdings nur mit einem invasiven Conductance-Katheter. Dabei kann durch die Messung der elektrischen Leitfähigkeit des Blutes

während eines Herzzyklus auf die Ventrikelvolumina bei gleichzeitiger Druckmessung geschlossen werden. Vor allem die linksventrikuläre Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) und deren Steigung, die end-systolische Elastance (Ees) als Parameter für die LV-Kontraktilität können darüber ermittelt werden (Baan et al. 1984). Die Invasivität limitiert allerdings die Anwendung an einem breiten Patientenkollektiv. *Chen et al.* entwickelte eine Methode zur nicht-invasiven Druck-Volumen-Analyse. Es zeigten sich vergleichbare Untersuchungsergebnisse zur Messung mit dem Conductance-Katheter (Chen et al. 2001). Das Verfahren basiert auf einer nicht-invasiven Blutdruck-Messung und gleichzeitiger echokardiographischen Untersuchung. Dabei wird die endsystolische Elastance über eine Einzelschlag-Analyse auf Grundlage der Blutdruckwerte, der während der echokardiographischen Untersuchung erhobenen Parameter Ejektionsfraktion und Schlagvolumen, sowie einer genormten Elastance berechnet.

2.7 Eigene Fragestellung

Derzeit wird nur bei etwa der Hälfte der Patienten mit symptomatischer Mitralinsuffizienz der Goldstandard der Therapie – die operative Rekonstruktion der Mitralklappe – durchgeführt (Mirabel et al. 2007). Aufgrund relevanter Komorbiditäten und eines fortgeschrittenen Alters, die beide ein zu hohes OP-Risiko bedingen, ist die operative Sanierung des Vitiums bei diesem Teil der Patienten keine optimale Therapieoption. Für Hochrisikopatienten verfügbar ist das katheterbasierte Verfahren der perkutanen Mitralklappenreparatur. Technische Grundlage dafür bildet die operative Alfieri-Nahttechnik, bei der die freien Enden der Mitralsegel miteinander vernäht werden und auf diese Weise die Mitralinsuffizienz behoben werden kann (Alfieri & De Bonis 2010). In Anlehnung daran werden bei der perkutanen Mitralklappenreparatur das anteriore und posteriore Mitralklappensegel mithilfe eines Clips verbunden. Gleichzeitig bewirkt dieses Verfahren indirekt eine Raffung des meist zusätzlich dilatierten Mitralklappenrings (Boekstegers et al. 2013). Die frühen, wie auch die Langzeitergebnisse nach 4 Jahren sind vielversprechend (Feldman et al. 2015). Allerdings ist weiterhin unklar, in wie weit sich der linke Ventrikel an die sich verändernden Druck- und Volumenänderungen nach perkutaner

Mitralklappenreparatur anpasst und ob es zu einer Verschlechterung der linksventrikulären Funktion, insbesondere der Kontraktilität, in Folge der veränderten Lastbedingungen kommt. Dazu werden in der Regel Druck-Volumen-Analysen des linken Ventrikels invasiv mittels Conductance-Katheter durchgeführt. Die Invasivität des Verfahrens beschränkt jedoch die Untersuchungsmöglichkeiten auf ein kleines Patientenkollektiv. Chen *et al.* etablierte ein nicht-invasives Verfahren zur Einschätzung der linksventrikulären Kontraktilität bei chronischer Herzinsuffizienz (Chen et al. 2001). In der vorliegenden Arbeit sollen die frühen Effekte einer MitraClip-Implantation auf die Hämodynamik im Rahmen einer nicht-invasiven Druck-Volumen-Analyse mittels transthorakaler Echokardiographie untersucht werden.

3. Methoden

3.1 Patientenpopulation und Studiendesign

In die Studie wurden 46 Patienten, die sich einer perkutanen Mitralklappenreparatur an der Universitätsklinik des Saarlandes in Homburg von Juli 2012 bis April 2015 unterzogen haben, eingeschlossen. Es handelt sich um eine prospektive Längsschnitt-Kontrollstudie, bei der die Patienten vor sowie nach perkutaner Mitralklappenreparatur eine transthorakale echokardiographische Untersuchung mit gleichzeitiger nicht-invasiver Druck-Volumen-Analyse erhielten. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer des Saarlandes genehmigt (Nummer 08/13). Zudem wurden kardiale Risikofaktoren, Komorbiditäten und Voroperationen erfasst. Die Medikation zum Zeitpunkt der Aufnahme vor perkutaner Mitralklappenreparatur wurde dokumentiert und entsprechend der zugehörigen Arzneimittelgruppe eingeteilt. Für die Intervention kamen hierbei Patienten mit moderat bis schwerer (3+) und schwerer (4+) Mitralinsuffizienz entsprechend den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (Grayburn et al. 2012) infrage, die zum einen die morphologischen Kriterien für eine perkutane Mitralklappenreparatur erfüllten (Feldman et al. 2011; Feldman et al. 2005) und zusätzlich ein hohes operatives Risiko aufgrund multipler Komorbiditäten hatten. Um das erhöhte operative Risiko zu objektivieren, wurde zum einen der logistic EuroScore, der das operative Mortalitätsrisiko von herzchirurgisch operierten Patienten schätzt, kalkuliert (Roques et al. 1999). Außerdem wurde der STS-mortality-Score berechnet, der anhand von Risikofaktoren des Patienten die operative Mortalität und Morbidität prognostiziert (Badhwar et al. 2015). Alle Patienten wurden umfassend aufgeklärt und gaben ihr schriftliches Einverständnis, dass ihre Daten im „Homburger Mitralklappenregister“ gespeichert und in anonymer Form weiterverwendet werden dürfen.

3.2 Die perkutane Mitralklappenreparatur

Die perkutane Mitralklappenreparatur erfolgte mit dem MitraClip-System (Abbott Vascular Structural Heart, Menlo Park, CA) in Intubationsnarkose unter

kontinuierlicher Zufuhr von Propofol und Remifentanyl. Der Patient wurde endotracheal intubiert und beatmet. Bei Bedarf wurden Katecholamine appliziert, um den Blutdruck aufrechtzuerhalten. Mittels zwei- und dreidimensionaler transösophagealer Echokardiographie und unter röntgenologischer Kontrolle wurde die Intervention überwacht und geführt. Nach transfemorale Punktion der rechten Vena femoralis erfolgte das Einbringen des Führungsdrahtes und der Schleuse in die Vena cava superior. Anschließend erfolgte der Rückzug des Systems in den rechten Vorhof bis an das Vorhofseptum. Die transseptale Punktion der Fossa ovalis wurde unter röntgenologischer und TEE-Kontrolle durchgeführt. Das MitraClip-System konnte daraufhin über das Vorhofseptum in den linken Vorhof eingebracht werden. Danach erfolgten die Ausrichtung des Systems genau oberhalb des Regurgitationsjets und der Vorschub über die Klappenebene in den linken Ventrikel. Beim Zurückziehen des Systems konnten die insuffizienten Mitralklappen Segel gegriffen und der Clip geschlossen werden, um das anteriore und posteriore Mitralsegel zu adaptieren. Das prozedurale Ergebnis wurde echokardiographisch evaluiert. Bei zufriedenstellender Reduktion der Mitralinsuffizienz wurde der Clip vom System gelöst. Zeigte sich eine höhergradige residuelle Mitralinsuffizienz wurde ein weiterer Clip implantiert. Resultierte eine Mitralklappenstenose mit einem mittleren Druckgradienten über der Mitralklappe von über 5 mmHg musste die Position des MitraClips korrigiert werden. Der prozedurale Erfolg wurde definiert als Implantation von mindestens einem MitraClip, der zur Reduktion der Mitralinsuffizienz auf Grad 2+ oder niedriger geführt hat.

3.3 Echokardiographische Untersuchung

Eine transthorakale echokardiographische Untersuchung wurde von erfahrenen Kardiologen einen Tag vor, sowie etwa 1-4 Tage nach der Intervention durchgeführt. Die Zeitspanne nach der Intervention erklärt sich dadurch, dass die Untersuchung erst am klinisch stabilen Patienten durchgeführt wurde, um vergleichbare Untersuchungsbedingungen für die Druck-Volumen-Analyse zu schaffen. Die echokardiographische Untersuchung einschließlich zweidimensionaler, Doppler- und Gewebedoppler-Untersuchung erfolgte entsprechend den aktuellen Leitlinien (Lang et al. 2015; Nagueh et al. 2009) mit

dem Echokardiographie-Gerät GE Vivid E9 (General Electric, Horton, Norway), die anschließende quantitative Auswertung mit der EchoPac Software (General Electric, Horton, Norway).

3.3.1 Bestimmung der linkskardialen Volumina und des Herzzeitvolumens

Linksventrikuläre (LV) und linksatriale (LA) Dimensionen wurden anhand aktueller Leitlinien im M-Mode bestimmt (Lang et al. 2015). Mittels biplaner zweidimensionaler echokardiographischer Berechnung wurden endsystolische und enddiastolische Volumina des linken Ventrikels, sowie das totale Schlagvolumen (SV) bestimmt. In der vorliegenden Arbeit wurde das totale Schlagvolumen aus der Differenz der enddiastolischen und endsystolischen Volumina berechnet. Aufgrund der Regurgitation über die Mitralklappe in den linken Vorhof entspricht das Vorwärts-Schlagvolumen nicht dem totalen Schlagvolumen. Das Vorwärtsschlagvolumen wurde durch gepulste Dopplermessung im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) und Bestimmung des LVOT-Diameters quantifiziert und entspricht dem Produkt aus dem Geschwindigkeits-Zeit-Integral und Diameter des LVOT. Das Herzzeitvolumen (HZV) ergab sich aus der Herzfrequenz und dem Vorwärtsschlagvolumen. Der Herzindex entspricht dem Verhältnis HZV/Körperoberfläche in m^2 . Die Körperoberfläche wurde hierbei mithilfe der DuBois-Formel bestimmt (Du Bois & Du Bois 1916).

3.3.2 Quantifizierung des Schweregrades der Mitralinsuffizienz

Der Schweregrad der Mitralinsuffizienz wurde entsprechend geltender Leitlinien multiparametrisch anhand quantitativer und qualitativer Parameter evaluiert (Lancellotti et al. 2013). Die Morphologie der Mitralklappe hinsichtlich flail leaflet oder Mitralklappenprolaps, restriktive Segelbewegung bzw. Tenting, der Diameter des Mitralklappenannulus, sowie die Dichte des CW-Doppler-Signals im Mitralregurgitationsjet dienten als qualitative Parameter. Zeigte sich im Pulmonalvenenflussprofil ein systolischer Rückfluss in die Pulmonalvenen, galt die Mitralinsuffizienz in der Regel als schwer. Zur quantitativen Beurteilung der Mitralinsuffizienz wurde die effektive Regurgitationsöffnungsfläche (EROA, effective regurgitant orifice area) und das Regurgitationsvolumen bestimmt. Eine $\text{EROA} \geq 40 \text{ mm}^2$ oder ein Regurgitationsvolumen $\geq 60 \text{ ml}$ im Rahmen einer primären bzw. eine $\text{EROA} \geq 20 \text{ mm}^2$ oder ein Regurgitationsvolumen $\geq 30 \text{ ml}$ bei bestehender sekundären Mitralinsuffizienz wurden als schwere Mitralinsuffizienz

(4+) klassifiziert, ebenso wie eine Vena contracta $\geq 8\text{mm}$ für beide Entitäten (Lancellotti et al. 2013). Bestand während der Untersuchung Vorhofflimmern, so wurden für die quantitativen Parameter Durchschnittswerte aus 5 Herzschlägen ermittelt (Lang et al. 2015), zur Messung der Ventrikelvolumina wurden ähnliche Zykluslängen gewählt. Eine residuelle Mitralinsuffizienz nach MitraClip-Implantation wurde unter Berücksichtigung multiparametrischer Aspekte klassifiziert (Foster et al. 2007).

3.3.3 Berechnung der linksventrikulären Pumpfunktion

In Hinblick auf die linksventrikuläre Pumpfunktion wurden mehrere Parameter bestimmt. Die Ejektionsfraktion wurde anhand der Formel $EF = (\text{totales Schlagvolumen} / \text{enddiastolisches Volumen}) \times 100$ berechnet. Zudem wurde die Vorwärts-EF über das Verhältnis von Vorwärtsschlagvolumen zum enddiastolischen Volumen berechnet (Clancy et al. 1985; Kamperidis et al. 2016). Zur einfachen quantitativen Beurteilung der longitudinalen Ventrikelfunktion wurde die gemittelte systolische Exkursion der Mitralklappenebene (MAPSE) durch M-Mode-Messung im Vierkammer-Blick am septalen und medialen Mitralklappenannulus bestimmt. Ausserdem wurde eine Strain-Analyse mittels Speckle Tracking durchgeführt, um über die Deformation des Myokards einen weiteren Parameter zur systolischen Funktion des linken Ventrikels zu haben. Dazu wurde der linke Ventrikel automatisiert in 16 Segmenten unterteilt und die longitudinale systolische linksventrikuläre Deformierung (GLPS) durch Markieren des Myokards in den drei apikalen Standardschnitten berechnet. Von all diesen Segmenten wurde die durchschnittliche Deformation ermittelt, um in der Summe den Wert für den globalen longitudinalen maximalen systolischen Strain zu erhalten (Lang et al. 2015; Reisner et al. 2004).

3.3.4 Beurteilung der linksventrikulären diastolischen Funktion

Zur Beurteilung der diastolischen Funktion des linken Ventrikels wurde das Mitraleinstromprofil bestimmt. Dabei wurde mittels Pulsed-waved-Doppler (PW-Doppler) der Mitralklappeneinstrom oberhalb der Mitralklappenebene registriert. Lag ein Sinusrhythmus vor konnten zwei Flußprofile abgebildet werden. Zum einen die E-Welle, die den frühdiastolischen passiven Einstrom darstellt und zum anderen die A-Welle, die durch die spätdiastolische Vorhofkontraktion generiert

wird. Darüber hinaus wurde mittels PW-Tissue-Doppler-Imaging die Geschwindigkeit des medialen und lateralen Mitralklappenannulus E' bestimmt. Der Quotient E/E' dient als etablierter Parameter der linksventrikulären Füllungsdrücke und damit als Globalparameter der diastolischen Funktion.

3.3.5 Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion

Da sowohl die Mitralsuffizienz, als auch die perkutane Mitralklappenreparatur jeweils für sich genommen zu einer veränderten rechtsventrikulären Funktion führen können (Giannini et al. 2014), beurteilten wir die rechtsventrikulären Parameter TAPSE und den rechtsventrikulären systolischen Druck (RVSP). Die TAPSE, die systolische Exkursion der Trikuspidalklappe, wurde durch M-Mode-Messung des lateralen Trikuspidalklappenannulus im Vierkammerblick bestimmt (Lang et al. 2015). Sie gilt als valide und einfache Untersuchungsmöglichkeit zur Quantifizierung einer rechtsventrikulären Funktionsstörung. Obwohl dabei nur die longitudinale Funktion bestimmt wird, korrelieren die Ergebnisse sehr gut mit der globalen rechtsventrikulären Funktion (Rudski et al. 2010). Mit der modifizierten Bernoulli-Gleichung $V^2 \times 4 = \Delta P$ wurde der rechtsventrikuläre systolische Druck anhand der Spitzengeschwindigkeit V_{\max} des trikuspidalen Regurgitationsjets im Vierkammerblick berechnet (Lancellotti et al. 2013). Bei systolischer oder diastolischer Linksherzinsuffizienz kann es zu einer Zunahme des RVSPs als indirekter Parameter kommen (Rudski et al. 2010).

3.4 Nicht-invasive Single-beat Druck-Volumen Analyse

Gleichzeitig mit der gepulsten Dopplermessung im linksventrikulären Ausflusstrakt, wurde der Blutdruck nicht-invasiv mit einer Blutdruckmanschette am Oberarm gemessen. Abbildung 1 zeigt eine schematische Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels, die mittels transthorakaler echokardiographischer Untersuchung bei gleichzeitiger Blutdruckmessung rekonstruiert wurde. Das Arbeitsdiagramm des Herzens bildet zum einen die intraventrikulären Druckverhältnisse, als auch Volumina während eines Herzzyklus ab, die resultierende Fläche entspricht der Herzarbeit beziehungsweise der geleisteten Schlagarbeit.

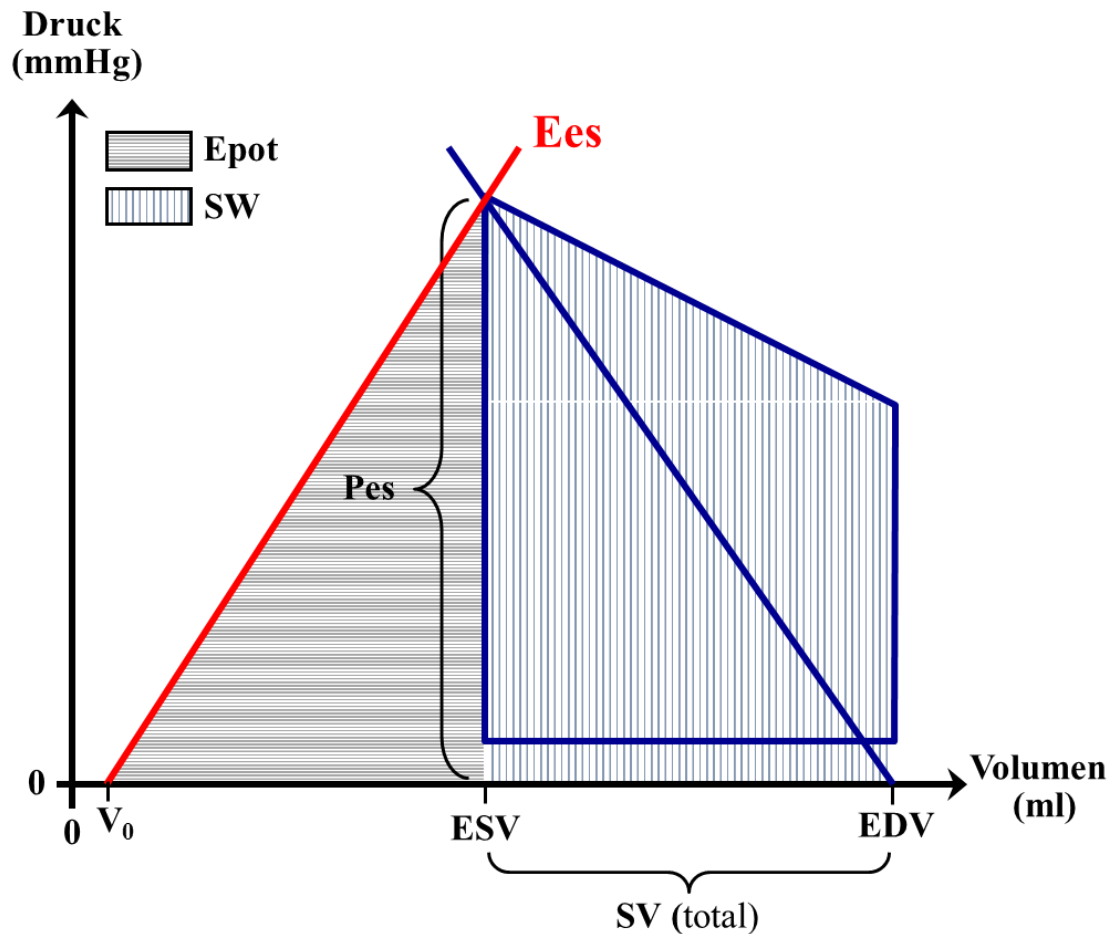


Abbildung 1: Schema einer Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels

Die Abbildung zeigt eine rekonstruierte Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels. Die rote Gerade repräsentiert die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR). Der Schnittpunkt der ESPVR mit der X-Achse entspricht V_0 , die Steigung der endsystolischen Elastance (E_{es}). Die effektive arterielle Elastance (E_a) resultiert aus dem Verhältnis des end-systolischen Drucks zum totalen Schlagvolumen (SV). Sie entspricht der Steigung der blauen Geraden, die den endsystolischen Druck-Volumen-Punkt (P_{es}) mit der X-Achse auf Höhe des end-diastolischen Volumens (EDV) verbindet. Das Druck-Volumen-Areal (PVA) setzt sich aus der potentiellen Energie (E_{pot}) und der Schlagarbeit (SW) zusammen und repräsentiert die totale mechanische Energie. Das PVA entspricht der Fläche unter der Kurve und korreliert direkt mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch. EDV = end-diastolisches LV Volumen; ESV = endsystolisches LV Volumen; P_{es} = endsystolischer Druck; SV = Schlagvolumen.

3.4.1 Die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung und die Elastance

Die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung (ESPVR) entspricht dem Verhältnis von Druck zu Volumen bei maximaler Kontraktion des linken Ventrikels. V_0 zeigt den Schnittpunkt der Volumenachse der ESPVR. Er

entspricht dem Punkt, bei dem eine Volumenzunahme erstmals zu einem intraventrikulären Druckanstieg führt. Die ESPVR ist nahezu linear und die zugehörige Steigung der Geraden entspricht der endsystolischen Elastance (Ees).

Damit ergibt sich die folgende Funktionsgleichung der ESPVR: $ESP = Ees \times (V - V_0)$. Wobei ESP dem linksventrikulären endsystolischen Druck entspricht. Dieser wurde mit der Formel $ESP = 0,9 \times RRs_{sys}$, wobei RRs_{sys} der systolische Blutdruck ist, errechnet. V entspricht dem LV-Volumen, wenn der linksventrikuläre endsystolische Druck erreicht ist.

Die Elastance bildet einerseits die Steifheit als auch die Kontraktilität des linken Ventrikels ab und ist definiert über die resultierende Druckänderung bei sich verändernden Volumina. Nach Chen *et al.* lässt sich die Ees nicht-invasiv bestimmen. Grundlage für die Berechnung der Ees bildet die Formel $Ees = (RR_{dia} - E_{Nd(est)} \times RRs_{sys} \times 0,9) / (SV \times E_{Nd(est)})$, wobei RR_{dia} dem diastolischen, RRs_{sys} dem systolischen Blutdruck und SV dem Schlagvolumen entspricht. $E_{Nd(est)}$ ist eine auf mehreren Studien basierende, genormte linksventrikuläre Elastance zu Beginn der Kontraktion (Chen et al. 2001). $E_{Nd(est)} = 0.0275 - 0.165 \times EF + 0.3656 \times (DBP / SBP) + 0.515 \times E_{Nd(avg)}$. $E_{Nd(avg)}$ ist eine polynomiale Formel aus 7 Termen, die eine auf den Gruppendurchschnitt genormten Elastance-Kurve widerspiegelt. $E_{Nd(avg)} = \sum a_i \times t_{Nd}^i$, wobei $a_i = 0.35695, 7.2266, 74.249, 307.39, 684.54, 856.92, 571.95, 159.1$ für $i = 0$ bis 7. t_{Nd} wurde festgelegt als das Verhältnis von Prä-Auswurfzeit zur totalen systolischen Auswurfzeit. Die Zeiten wurden über eine PW-Doppler-Messung im linksventrikulären Ausflusstrakt bestimmt.

3.4.2 Peak-Power-Index und Preload Recrutable Stroke Work

Zur weiteren Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität wurden der Peak-Power-Index (PPI) und die Preload Recrutable Stroke Work (PRSW) berechnet. PPI entspricht hierbei dem Produkt der Spitzengeschwindigkeit V_{max} der PW-Doppler-Messung im linksventrikulären Ausflusstrakt, der Fläche des LVOT und dem systolischen Blutdruck, geteilt durch das LVEDV. Die PPI-Messung ist nur geringfügig von Änderungen der Vor- und Nachlast beeinflusst, ist dabei aber stark abhängig von Veränderungen der Kontraktilität (Sharir et al. 1994; Marmor & Schneeweiss 1997). Die PRSW resultiert aus dem Verhältnis von Schlagarbeit

zur Vorlast, dem end-diastolischen Volumen, unter Berücksichtigung der linksventrikulären Masse. Es ergibt sich ein beinahe linearer Zusammenhang, dessen zugehörige Steigung sensitiv für Veränderungen der linksventrikulären Kontraktilität, aber unabhängig von der Nachlast, ist (Glower et al. 1985; Feneley et al. 1992).

3.4.3 Berechnung der Nachlast

Die Nachlast entspricht der Kraft, die dem Herzen in der Systole entgegenwirkt. Sie wird beim gesunden Herzen hauptsächlich durch Eigenschaften des arteriellen Gefäßsystems generiert. Allerdings können auch Klappenvitien, wie die Mitralinsuffizienz oder die Aortenstenose die Nachlast beeinflussen. Zur Bestimmung der Nachlast berechneten wir den totalen peripheren Widerstand, die arterielle Elastance, sowie die end-systolische Wandspannung. Der totale periphere Widerstand (TPR) entspricht dem Strömungswiderstand im Körperkreislauf und wurde als $TPR = RR_{mean} \times 80 / HZV$, wobei RR_{mean} dem mittleren Blutdruck und HZV dem Herzzeitvolumen entspricht, berechnet. Der TPR ist unabhängig von der linksventrikulären Funktion (Burkhoff 2002). Die effektive arterielle Elastance (E_a), die die Auswirkungen der arteriellen Gefäßlast auf das Herz widerspiegelt, ergibt sich aus dem Verhältnis von linksventrikulärem endsystolischem Druck (P_{es}) zum totalen Schlagvolumen. In der Abbildung entspricht E_a der Steigung der Geraden, die zum einen den endsystolischen Druck und die X-Achse auf Höhe des end-diastolischen Volumens verbindet. Die arterielle Elastance ist einerseits abhängig vom totalen peripheren Widerstand, andererseits auch von der Herzfrequenz (Kelly et al. 1992). Das Zusammenwirken von linkem Ventrikel und arteriellen Gefäßen spiegelt sich in dem Verhältnis E_a/E_{es} wider. Die endsystolische Wandspannung korreliert mit der Höhe der Kraft und Arbeit, die der Ventrikel bei der Kontraktion aufbringen muss. Sie ist abhängig von der Ventrikelgeometrie und Masse des Herzmuskels. Sie wurde anhand des systolischen Blutdrucks, dem linksventrikulären endsystolischen Diameters und der linksventrikulären endsystolischen posterioren Wanddicke bestimmt (Reichek et al. 1982; Grossman et al. 1975).

3.4.4 Berechnung der Schlagarbeit

Die Druck-Volumen-Fläche (PVA) repräsentiert die Gesamtschlagarbeit des Herzens und setzt sich aus der potenziellen Energie (E_{pot}) und der geleisteten

Schlagarbeit (SW) zusammen. Die potentielle Energie wurde entsprechend der Formel $E_{pot} = 0,5 \times (LVESV - V_0) \times P_{es}$ berechnet und entspricht der Fläche unter der Geraden der ESPVR. Die Schlagarbeit ist definiert über die Formel $SW = \text{totales SV} \times RR_{mean}$. Die resultierende Druck-Volumen-Fläche korreliert mit dem myokardialen Sauerstoffbedarf (Suga et al. 1981; Suga H Hayashi T 1981) und stellt die Gesamtarbeit des linken Ventrikels während eines Herzschlags dar,.

3.5 Statistische Auswertung

Die quantitativen Werte wurden in den Tabellen als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben und in den Box-Whisker-Plots als Median \pm unteres und oberes Quartil mit Whiskern von \pm dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes erfasst. Ausreißer entsprechen Werten die ober- oder unterhalb davon liegen und wurden als einzelne Punkte separat in dem Diagramm eingetragen. Die qualitativen Parameter wurden als absolute Werte und prozentuale Anteile in den Tabellen wiedergegeben. Mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test wurden die quantitativen Parameter miteinander verglichen. Der Korrelationskoeffizient wurde nach der Spearman-Methode berechnet. Die Intra- und Interobserver-Variabilität wurde anhand 13 randomisiert ausgewählter Patienten mit der Spearman-Korrelation und dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestimmt. Der Untersucher war hinsichtlich der ursprünglichen Messung verblindet. Statistische Signifikanz wurde hierbei bei einem $p < 0,05$ festgelegt. Die statistische Auswertung erfolgte mit GraphPad Prism, Version 6.

4. Ergebnisse

4.1 Patientenpopulation und das prozedurale Ergebnis

Die Patientenmerkmale vor der Intervention sind in Tabelle 2 wiedergegeben. In die Analyse eingeschlossen wurden insgesamt 46 Patienten mit Mitralinsuffizienz Grad 3+ und 4+. Eine primäre Mitralinsuffizienz wiesen 30,4% der eingeschlossenen Patienten auf. Der Großteil - 69,6% - hatte eine sekundäre Mitralinsuffizienz, das heißt eine Mitralinsuffizienz, die aus einer chronischen Herzinsuffizienz resultiert. Das Patientenkollektiv zeichnete sich durch ein fortgeschrittenes, durchschnittliches Alter von 72 Jahren (30-88 Jahre) aus. Der Anteil der Männer lag bei 54,3%. Alle Patienten waren symptomatisch mit einer NYHA-Klasse II-IV, wobei der Hauptanteil mit 67% die NYHA-Klasse III aufwies. Das Patientenkollektiv zeichnete sich durch eine Vielzahl an Komorbiditäten aus. 87% der Patienten hatten einen arteriellen Hypertonus und 82,6% wiesen eine chronische Niereninsuffizienz mit einer eGFR < 60ml/min auf. Der Anteil weiterer kardialer Risikofaktoren und Komorbiditäten sind aus Tabelle 1 ersichtlich. Die Vielzahl an Komorbiditäten spiegelt sich in erhöhten Risikoscores hinsichtlich der Operabilität wider. Der durchschnittliche logistische EuroScore lag bei 16,7% und der STS mortality Score betrug 4,9%. Hinsichtlich der Medikation waren 89,1% mit Diuretika, 87% mit einem ACE-Inhibitoren und 82,6% der Patienten mit einem Beta-Blocker behandelt. Statine wurden in 60,9%, Aldosteron-Antagonisten in 52,2%, selten Amiodaron (13%) und Digitalis (6,5%) verabreicht.

Die interventionelle Mitralklappenreparatur mit dem MitraClip-System reduzierte die Mitralinsuffizienz von durchschnittlich Grad 3,4 vor der Intervention auf Grad 1,2 postinterventionell. Bei der Intervention wurden jeweils ein bis drei Clips – im Mittel 1,7 Clips – implantiert.

Variable	Wert
Anzahl n	46
Alter (Jahre)	72 (30-88)
Männer	25 (54,3%)
BMI (kg/m ²)	27
KÖF (m ²)	1,89
NYHA-Klasse	
II	7 (15,2%)
III	31 (67,4%)
IV	6 (13%)
Komorbiditäten	
Hyperlipidämie	31 (67,4%)
Arterielle Hypertonie	40 (87%)
Diabetes Mellitus	20 (43,5%)
COPD	12 (26,1%)
Vorhofflimmern	21 (45,7%)
KHK	21 (45,7%)
vorausgegangene ACB-OP	10 (21,7%)
vorausgegangene PTCA/Stenting	15 (32,6%)
Schlaganfall	7 (15,2%)
Karzinom	8 (17,4%)
chronische Niereninsuffizienz (eGFR<60ml/min)	38 (82,6%)
logEuroSCORE (%)	16,7
STS predicted mortality score (%)	4,9
MI Ätiologie	
primär (organisch)	14 (30,4%)
sekundär (funktionell)	32 (69,6%)
MI Schweregrad	
3+	27 (58,7%)
4+	19 (41,3%)
Medikation	
Beta-Blocker	38 (82,6%)
ACE-Inhibitor/AT1-Antagonist	40 (87%)
Aldosteron-Antagonisten	24 (52,2%)
Diuretika	41 (89,1%)
Statine	28 (60,9%)
Amiodaron	6 (13%)
Digitalis	3 (6,5%)

Tabelle 2: Patientencharakteristika

Die Angaben entsprechen absoluten bzw. prozentualen Werten (in Klammern). ACB-OP bezeichnet den Aorto-koronaren Bypass; BMI, Body-Mass-Index; COPD, Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; eGFR, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate; KÖF, Körperoberfläche; MI, Mitralinsuffizienz; PTCA, perkutane transluminale koronare Angioplastie.

4.2 Hämodynamische Werte

Die echokardiographischen Daten sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Abbildung 2 veranschaulicht die wichtigsten Ergebnisse. Die Ergebnisse wurden einen Tag vor und 1-4 Tage nach Intervention am klinisch stabilen Patienten in kompensiertem kardiopulmonalem Zustand erfasst. Linksventrikuläre Volumina wurden als Index-Werte dargestellt, bezogen auf die Körperoberfläche. Im Vergleich zu den präinterventionell erhobenen Werten hat der linksventrikuläre end-diastolische Volumen-Index (LVEDVi) nach perkutaner Mitralklappenintervention signifikant abgenommen ($87 \pm 41\text{ml}$ gegenüber $80 \pm 40\text{ml}$, $p < 0.0001$), wohingegen der linksventrikuläre end-systolische Volumen-Index unverändert blieb ($55 \pm 37\text{ml}$ gegenüber $54 \pm 37\text{ml}$, $p = 0,52$). Daraus resultierte eine Abnahme des totalen Schlagvolumens ($60 \pm 23\text{ml}$ vs. $49 \pm 16\text{ml}$, $p < 0.0001$), was die effektive Reduktion des Regurgitationsvolumens durch die Intervention verdeutlicht. Diesen Veränderungen entsprechend sank die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) nach perkutaner Mitralklappenintervention ($41 \pm 14\%$ vs. $37 \pm 13\%$, $p = 0.002$). Der globale longitudinale Strain (GLPS) wurde anhand eines 16-segmentigen Modells des linken Ventrikels bestimmt und nahm durch die Intervention ab ($-11 \pm 4,9\%$ vs. $-9,1 \pm 4,4\%$, $p = 0.0001$), was eine Abnahme der linksventrikulären systolischen Funktion impliziert. Dagegen veränderte sich die longitudinale Mitralklappenannulusexkursion (MAPSE) als systolischer Funktionsparameter nicht ($7,9 \pm 2,8\text{mm}$ vs. $7,9 \pm 1,7\text{mm}$, $p = 0,91$).

Das Vorwärtsschlagvolumen, das über eine PW-Doppler-Messung im linksventrikulären Ausflusstrakt (LVOT) gemessen wurde, blieb nach Intervention konstant ($43 \pm 12\text{ml}$ vs. $42 \pm 11\text{ml}$, P-Wert = 0,39). Auch die Vorwärts-Ejektionsfraktion wies nach MVR vergleichbare Werte auf ($33 \pm 17\%$ vs. $35 \pm 18\%$, $p = 0.254$). Obwohl es zu einer zwar geringfügigen, aber signifikanten Erhöhung der Herzfrequenz ($75 \pm 18/\text{min}$ vs. $80 \pm 15/\text{min}$, $p = 0.01$) nach Clip-Implantation kam, blieben das Herzzeitvolumen und der Herzindex konstant ($3,2 \pm 0,9\text{L/min}$ vs. $3,4 \pm 0,8\text{L/min}$, $p = 0,14$ und $1,7 \pm 0,5\text{L/min/m}^2$ vs. $1,8 \pm 0,5\text{L/min/m}^2$, $p = 0,18$).

Der linksatriale Volumen-Index hat sich unmittelbar nach der Intervention nicht verändert. Durch die MitraClip-Implantation wurde die effektive Mitralklappen-

Öffnungsfläche reduziert, aus diesem Grund erhöhte sich der diastolische mittlere Druckgradient über der Mitralklappe ($2,2 \pm 1,3\text{mmHg}$ vs. $4,2 \pm 1,8\text{mmHg}$, $p < 0.0001$).

Im Hinblick auf die rechtsventrikulären Parameter TAPSE (longitudinale Trikuspidalklappenbewegung) (15 ± 5 vs. 15 ± 5 , $p = 0.82$) und den rechtsventrikulären systolischen Druckgradienten über der Trikuspidalklappe (RVSP) ($40 \pm 14\text{mmHg}$ vs. $38 \pm 9,7\text{mmHg}$, $p = 0.28$) zur nichtinvasiven Abschätzung des systolischen Drucks in der Pulmonalarterie zeigten sich keine Veränderungen zu diesem frühen postinterventionellen Zeitpunkt.

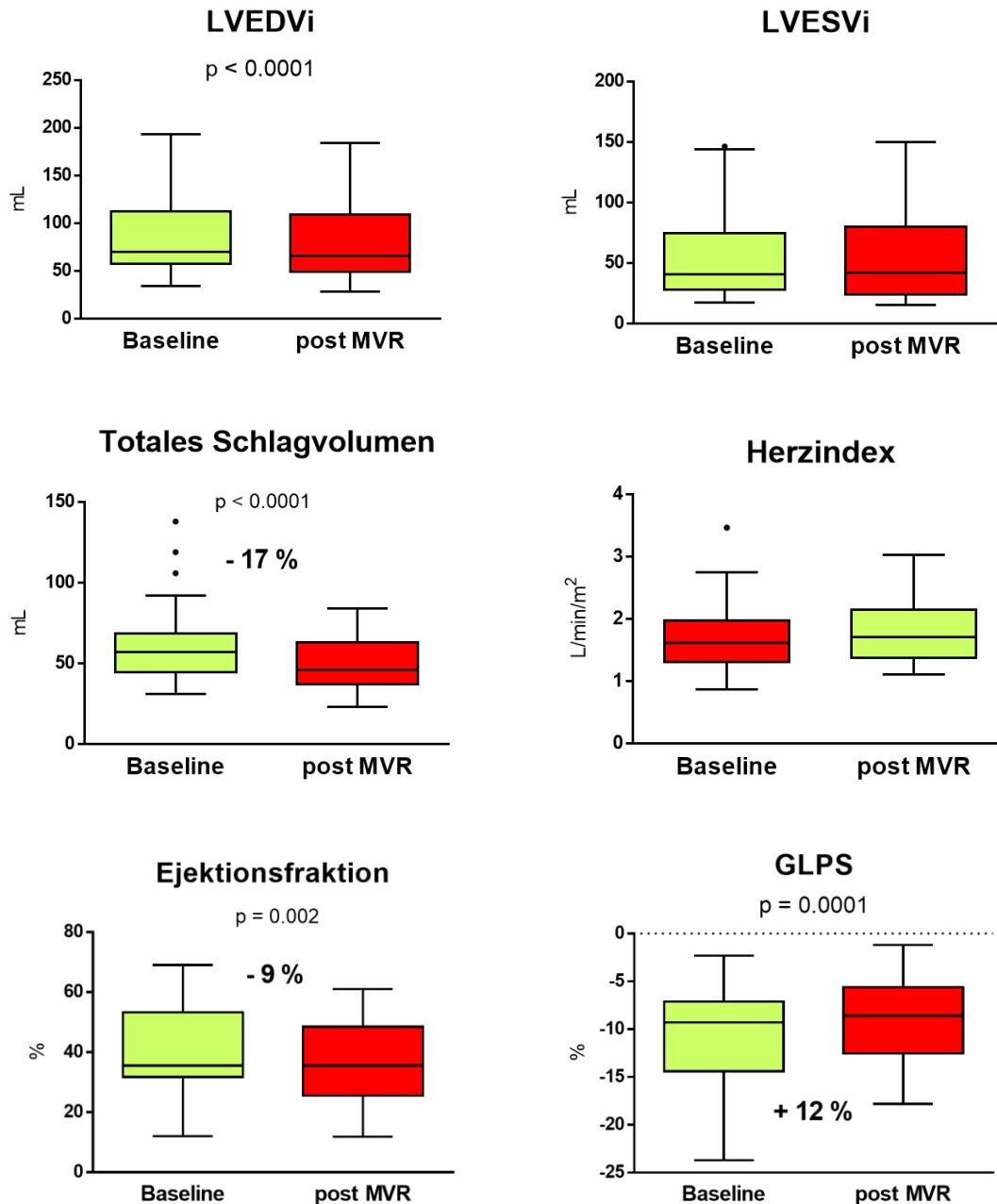


Abbildung 2: Darstellung der echokardiographischen Parameter

Box-Whisker-Plots als Median \pm unteres und oberes Quartil mit Whiskern von \pm dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Ausreißer sind als separate Punkte in dem Diagramm eingetragen, sie liegen ober- oder unterhalb des 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. GLPS steht für Global Peak Systolic Strain; LVEDVi, linksventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index; LVESVi, linksventrikulärer endsystolischer Volumen-Index.

Parameter	Baseline	Post-MVR	Standard- abweichun g	P-Wert
LV Volumina und Herzzeitvolumen				
LVEDVi, mL	87±41	80±40	-6.9±10	<0.0001
LVESVi, mL	55±37	54±37	-1.2±8	0.52
EF, %	41±14	37±13	-3.4±6.9	0.002
Vorwärts-EF, %	33 ± 17	35 ± 18	2 ± 10	0.254
Totales SV, mL	60±23	49±16	-11±16	<0.0001
Vorwärts-SV, mL	43±12	42±11	-1.0±11	0.39
Vorwärts-HZV, L/min	3.2±0.9	3.4±0.8	0.2±1.0	0.14
Vorwärts-HI, L/min/m ²	1.7±0.5	1.8±0.5	0.1±0.6	0.18
Herzfrequenz, Schläge/min	75±18	80±15	5±14	0.01
Linksatrialer Volumen-Index, mL	58±20	57±16	-1.3±12	0.59
MV mittlerer Gradient, mm Hg	2.2±1.3	4.2±1.8	2.0±1.5	<0.0001
E' septal, cm/s	5.2±2.3	4.5±1.9	-0.7±1.7	0.005
E' lateral, cm/s	6.2±2.8	4.8±2.1	-1.4±2.1	<0.0001
MAPSE, mm	7.9±2.8	7.9±1.7	0±2.3	0.91
GLPS, %	-11±4.9	-9.1±4.4	1.4±2.3	0.0001
TAPSE, mm	15±5.1	15±4.8	-0.2±4.1	0.82
RVSP, mmHg	40±14	38±9.7	-2.7±12	0.28
Systolischer Blutdruck, mmHg	125±21	123±16	-1.9±18	0.64
Diastolischer Blutdruck, mmHg	76±12	75±14	-0.7±12	0.71

Tabelle 3: Echokardiographische Parameter prä- und postinterventionell

Die Werte entsprechen dem Mittelwert ± SD, EF steht für Ejektionsfraktion; Epot, potentielle Energie; ESMWS, endsystolische meridionale Wandspannung; GLPS, globaler longitudinaler spitzensystolischer Strain; HI, Herzindex; HZV, Herzzeitvolumen; LV, linksventrikulär; LVEDVi, linksventrikulärer end-diastolischer Volumen-Index; LVESVi, linksventrikulärer end-systolischer Volumen-Index; MI, Mitralinsuffizienz; MV, Mitralklappe; MVR, Mitralklappen-Reparatur; RVSP, rechtsventrikulärer systolischer Druck; SV, Schlagvolumen; SW, Schlagarbeit; TAPSE, systolische longitudinale Exkursion der Trikuspidalklappenebene.

4.3 Kontraktilitätsparameter

Vor und nach perkutaner Mitralklappenreparatur wurden auf Grundlage der echokardiographischen Untersuchung bei gleichzeitiger Blutdruckmessung nicht-invasive Druck-Volumen-Diagramme berechnet und entsprechende

Kontraktilitätsparameter erhoben. Eine auf diesen Berechnungen beruhende rekonstruierte Druck-Volumen-Kurve mit den prä-, sowie den postinterventionellen Werten stellt die Abbildung 3 dar. Abbildung 4 stellt die Veränderungen der linksventrikulären Kontraktilität, der Nachlast-Parameter, sowie der myokardialen Energetik nach perkutaner Mitralklappenreparatur dar. Die genauen Werte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

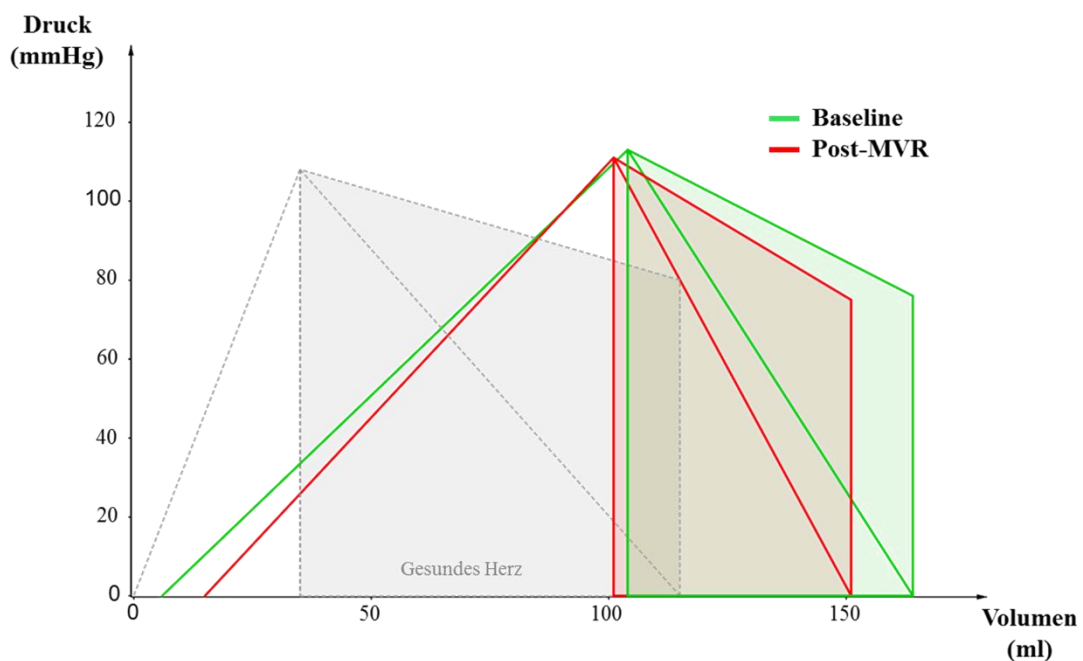


Abbildung 3: Rekonstruktion der Druck-Volumen-Beziehung nach MVR

Die rekonstruierte Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels zeigt eine Abnahme des enddiastolischen Volumens bei gleichbleibenden endsystolischen Volumen nach MVR. rot = vor MVR; grün = nach MVR; grau = theoretische Druck-Volumen-Beziehung eines herzgesunden linken Ventrikels.

Die end-systolische Elastance (Ees) als lastunabhängiges Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität blieb nach perkutaner Mitralklappenreparatur unverändert ($1,4 \pm 0,6 \text{ mmHg/ml}$ vs. $1,5 \pm 0,7 \text{ mmHg/ml}$, $p = 0,12$). Die Preload Recrutable Stroke Work (PRSW) nahm nach der Intervention ab ($55 \pm 20 \text{ mmHg}$ vs. $46 \pm 13 \text{ mmHg}$, $p < 0,0001$). Der Peak-Power-Index (PPI) zeigte vor MKR und postinterventionell ähnliche Werte ($225 \pm 129 \text{ mmHg/s}$ vs. $243 \pm 121 \text{ mmHg/s}$, $p = 0,12$).

In Hinblick auf die Parameter der Nachlast blieb der totale periphere Widerstand (TVR) gleich ($2462 \pm 708 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$ vs. $2319 \pm 685 \text{ dynes} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5}$, $p = 0,22$). Auch die endsystolische meridionale Wandspannung (ESMWS) zeigte keine Veränderung postinterventionell ($103 \pm 38 \text{ mmHg/cm}$ vs. $105 \pm 44 \text{ mmHg/cm}$, $p = 0,62$). Die effektive arterielle Elastance (Ea) blieb ebenfalls nach MVR unverändert ($2,7 \pm 0,7 \text{ mmHg/ml}$ vs. $2,7 \pm 0,8 \text{ mmHg/ml}$, $p = 0,88$). Das Kopplungsverhältnis Ea/Ees ändert sich nach MVR nicht ($2,5 \pm 1,6$ vs. $2,1 \pm 1,1$, $p = 0,26$).

Da das totale Schlagvolumen nach erfolgreicher perkutaner Mitralklappenreparatur abnahm, reduzierte sich die daraus abgeleitete Schlagarbeit ($5446 \pm 2241 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}$ vs. $4414 \pm 1412 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}$, $p < 0,0001$). Dementsprechend kam es auch zu einer signifikanten Abnahme der Druck-Volumen-Fläche (PVA) ($10903 \pm 4410 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}$ vs. $9124 \pm 2968 \text{ mmHg} \cdot \text{ml}$, $p = 0,0007$). Um die Schlagarbeit in Bezug zum geleisteten Herzzeitvolumen zu setzen, wurde das Verhältnis von HZV zur PVA mit der Herzfrequenz multipliziert. Dieses Verhältnis nahm nach MVR zu ($0,0269 \pm 0,0189 \text{ mmHg}^{-1}$ vs. $0,0344 \pm 0,0188 \text{ mmHg}^{-1}$, $p = 0,01$).

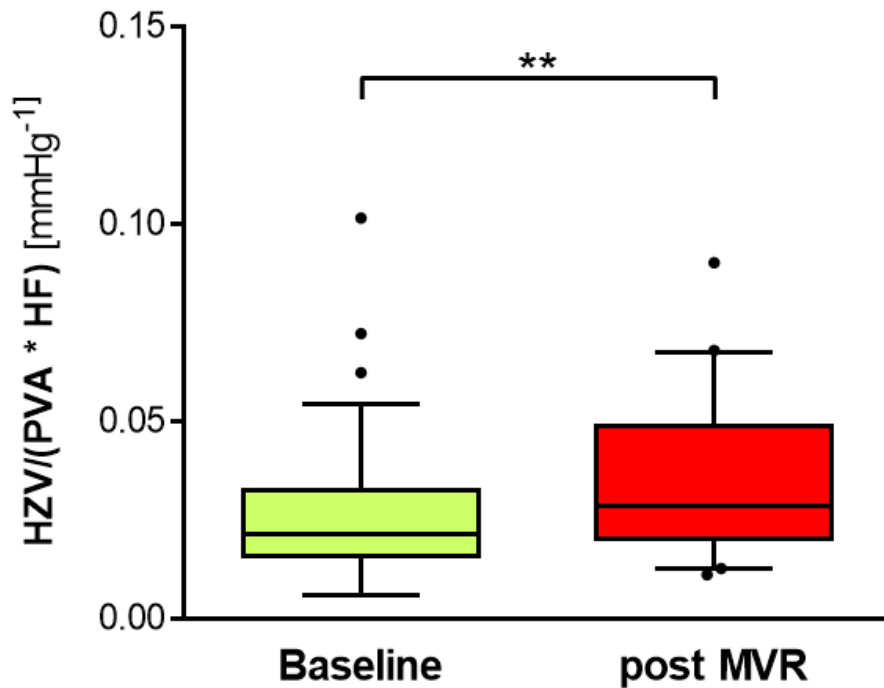


Abbildung 4: Ökonomisierte kardiale Funktion nach MVR

Die Abbildung zeigt das Verhältnis des Herzzeitvolumens zur Druck-Volumen-Fläche (PVA) multipliziert mit der Herzfrequenz vor und nach perkutaner Mitralklappenrekonstruktion und entspricht der Schlagarbeit in Bezug zum geleisteten Herzzeitvolumen. Die Werte sind als Mittelwerte \pm Interquartilabstand dargestellt. ** $p < 0,01$. Ausreißer sind als separate Punkte in dem Diagramm eingetragen, sie liegen ober- oder unterhalb des 1,5-fachen des Interquartilabstandes.

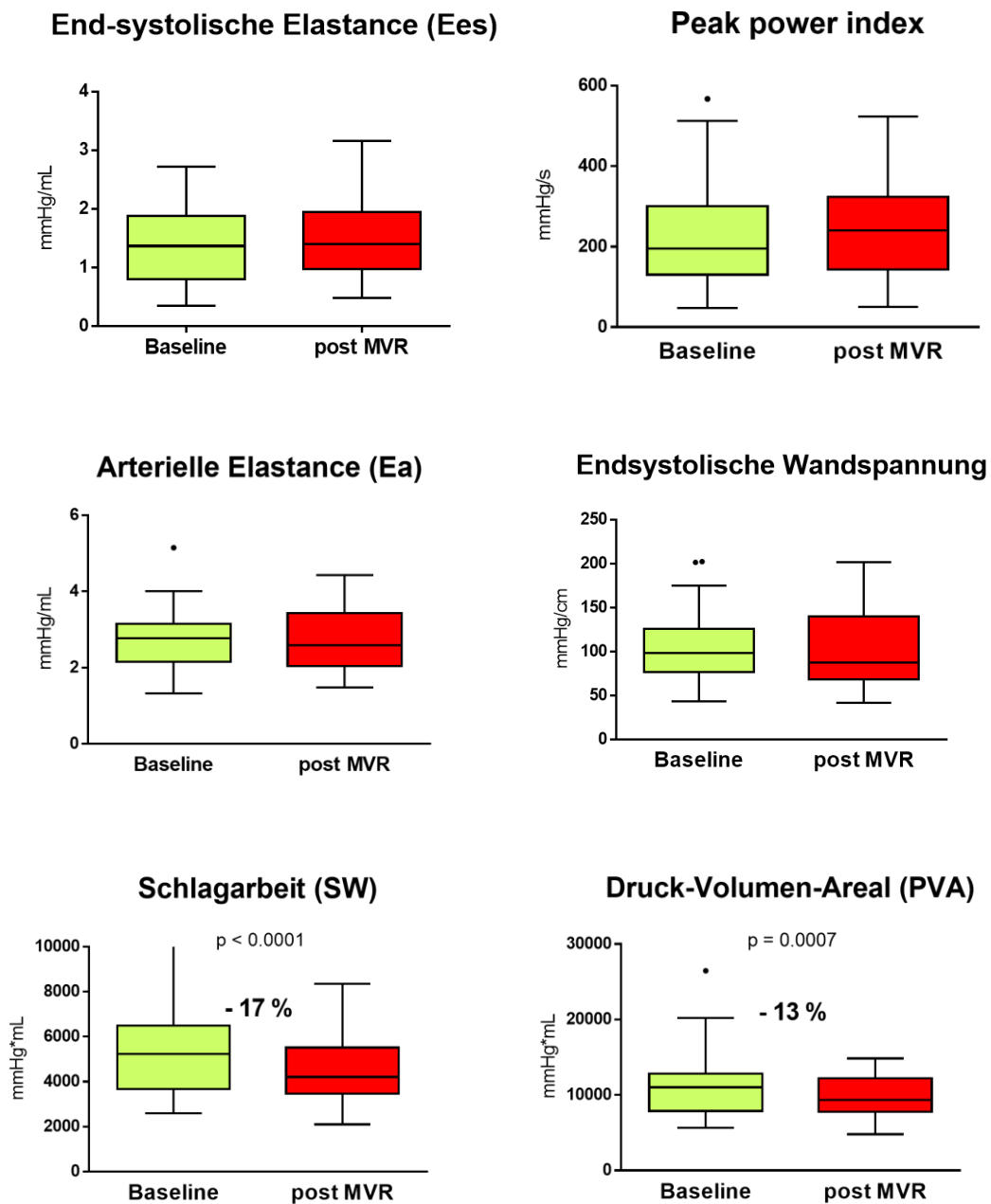


Abbildung 5: Parameter der LV-Kontraktilität, Nachlast und myokardialen Energetik

Box-Whisker-Plots als Median \pm unteres und oberes Quartil mit Whiskern von \pm dem 1,5-fachen des Interquartilsabstandes. Ausreißer entsprechen den einzelnen Punkten und liegen ober- oder unterhalb des 1,5-fachen des Interquartilabstandes.

	Baseline	Post-MVR	Standard- Abweichung	P-Wert
Nachlast-Parameter				
Ea, mmHg/mL	2.7±0.7	2.7±0.8	0±0.8	0.88
TPR, dynes*sec*cm ⁻⁵	2462±708	2319±685	-142±698	0.22
ESMWS, mmHg/cm	103±38	105±44	2.8±31	0.62
Kontraktilitätsparameter				
Ees, mmHg/mL	1.4±0.6	1.5±0.7	0.2±0.5	0.12
V ₀ , mL	-25±16	-18±18	7±18	0.19
Ea/Ees	2.5±1.6	2.1±1.1	-0.4±1.7	0.26
PRSW, mmHg	55±20	46±13	-8.6±14	<0.0001
PPI, mmHg/s	225±129	243±121	18±94	0.12
Myokardiale Energetik				
SW, mmHg*mL	5446±2241	4414±1412	-1032±1596	<0.0001
Epot, mmHg*mL	5457±2701	4710±2011	-7482611	0.07
PVA, mmHg*mL	10903±4410	9124±2968	-1779±3690	0.0007

Tabelle 4: Parameter der Nachlast, der Kontraktilität und der myokardialen Energetik

Die Werte entsprechen dem Mittelwert ± SD, Ea steht für effektive arterielle Elastance, Ees; end-systolische Elastance; Epot, potentielle Energie; ESMWS, end-systolischer meridionaler Wandstress; LV, linksventrikulär; MVR, Mitralklappen-Reparatur; PPI, Peak Power Index; PRSW, Preload Recrutable Stroke Work; PVA, Druck-Volumen-Fläche; SW, Schlagarbeit; TPR, total peripherer Widerstand; V₀, Schnittpunkt der endsystolischen Druck-Volumen-Beziehung mit der X-Achse.

4.4 Primäre versus sekundäre Mitralsuffizienz

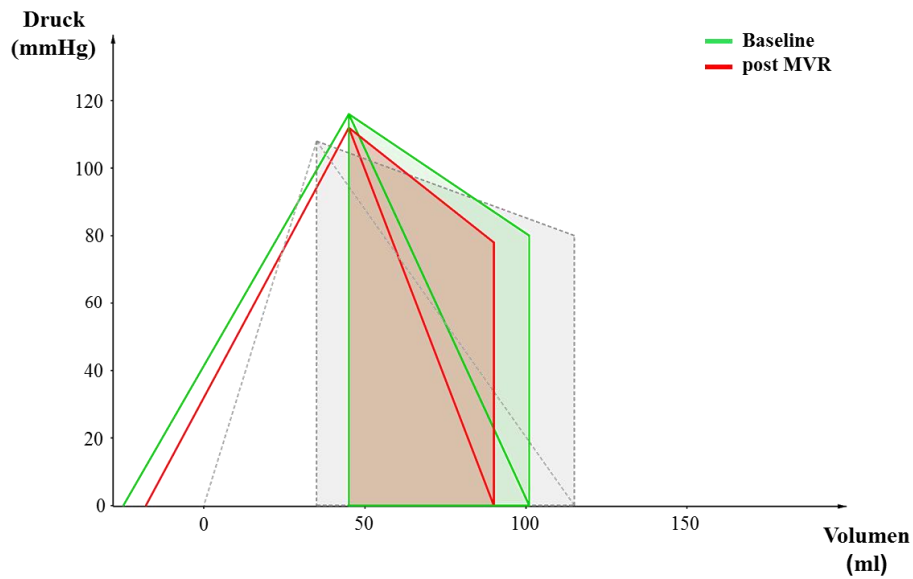
Die primäre Mitralsuffizienz als degenerative Erkrankung der Mitralklappe führte zunächst nicht zu einer Gefügedilatation des linken Ventrikels. Patienten mit primärer Mitralsuffizienz wiesen normal dimensionierte linksventrikuläre Volumina auf (LVEDVi 54 ± 14ml, LVESVi 24 ± 4,8ml). Die Ejektionsfraktion konnte aufrechterhalten werden (54 ± 7,9%). Die Patientenpopulation mit sekundärer Mitralsuffizienz hingegen wies eine ausgeprägte linksventrikuläre Dilatation mit deutlich erhöhten Ventrikelvolumina auf (LVEDVi 102 ± 41ml, LVESVi 69 ± 36ml). Sie zeichneten sich zusätzlich durch eine eingeschränkte

Pumpfunktion mit reduzierter Ejektionsfraktion aus ($34 \pm 11\%$). Demzufolge resultierte eine rechtsverschobene Druck-Volumen-Kurve. Bei der sekundären Mitralinsuffizienz handelte es sich um das typische Herzinsuffizienz-Kollektiv. Da die sekundäre Mitralinsuffizienz Folge einer fortschreitenden Herzinsuffizienz ist, wiesen diese Patienten insgesamt eine im Vergleich zur primären Mitralinsuffizienz schlechtere Kontraktilität der Ventrikel auf. Diese wurde als endsystolische Elastance, Peak-Power-Index und Preload recruitable stroke work (PRSW) berechnet. Für die endsystolische Elastance ergab sich bei primärer MI vor MVR $1,8 \pm 0,6 \text{ mmHg/ml}$ und $2,1 \pm 0,7 \text{ mmHg/ml}$ nach MVR, $p = 0,22$, bei sekundärer MI $1,2 \pm 0,6 \text{ mmHg/ml}$ vs. $1,3 \pm 0,6 \text{ mmHg/ml}$, $p = 0,36$. Der Peak-Power-Index betrug bei primärer MI $343 \pm 127 \text{ mmHg/s}$ vor und $362 \pm 86 \text{ mmHg/s}$ nach MVR, $p = 0,71$, bei sekundärer MI $173 \pm 92 \text{ mmHg/s}$ vs. $190 \pm 94 \text{ mmHg/s}$, $p = 0,12$. Als Nachlastparameter wurden die endsystolische meridionale Wandspannung, der totale peripheren Widerstand sowie die arterielle Elastance berechnet. Die Nachlastparameter blieben unverändert.

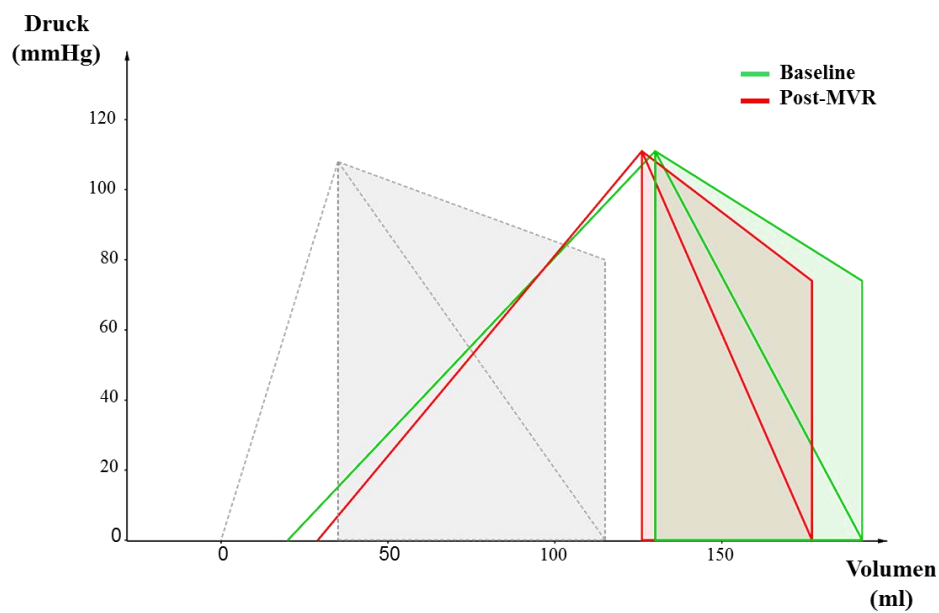
Trotz dieser grundlegenden Unterschiede der beiden Patientenpopulationen wiesen beide Gruppen eine ähnliche Abnahme des LVEDVi mit reduziertem Schlagvolumen, aber unveränderten Herzzeitvolumen und Herzindex nach perkutaner Mitralklappenreparatur auf. Bei primärer MI nahm der LVEDVi von $54 \pm 14 \text{ ml/m}^2$ auf $48 \pm 14 \text{ ml/m}^2$ ab, $p = 0,02$, bei sekundärer von $102 \pm 41 \text{ ml/m}^2$ auf $94 \pm 40 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,0007$. Das Schlagvolumen reduzierte sich dementsprechend bei primärer MI von $55 \pm 23 \text{ ml/m}^2$ auf $45 \pm 17 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,004$ und bei sekundärer MI von $62 \pm 22 \text{ ml/m}^2$ auf $51 \pm 16 \text{ ml/m}^2$, $p = 0,001$). Das Herzzeitvolumen betrug bei primärer MI $3,6 \pm 0,8 \text{ l/min}$ vor und $3,7 \pm 0,8 \text{ l/min}$, $p = 0,68$ nach MVR und $3,0 \pm 0,9 \text{ l/min}$ vor und $3,2 \pm 0,8 \text{ l/min}$, $p = 0,16$ nach MVR bei der sekundären MI. Hinsichtlich des PRSW lagen die Werte bei primärer MI bei $64 \pm 16 \text{ mmHg}$ vor MVR und $52 \pm 12 \text{ mmHg}$ nach MVR, $p = 0,0007$, bei sekundärer MI bei $51 \pm 20 \text{ mmHg}$ vs. $43 \pm 12 \text{ mmHg}$, $p = 0,007$.

In beiden Gruppen blieben die Kontraktilitäts- und Nachlast-Parameter, mit Ausnahme einer Abnahme der PRSW, auf einem ähnlichen Niveau. Die Schlagarbeit und die Druck-Volumen-Fläche (PVA) reduzierten sich in beiden Gruppen: Bei der primären Mitralinsuffizienz nahm die Schlagarbeit von $5,264 \pm 2,052 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ auf $4,052 \pm 1,368 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ ab mit $p = 0,002$, bei der

sekundären MI von $5,526 \pm 2,346 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ auf $4,572 \pm 1,423 \text{ mmHg} \times \text{ml}$, $p = 0.002$. Die PVA reduzierte sich bei der primären MI von $9.339 \pm 2,947 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ auf $7,446 \pm 2,534 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ mit $p = 0.001$ und bei der sekundären MI von $11,587 \pm 4,796 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ auf $9,858 \pm 2,876 \text{ mmHg} \times \text{ml}$ mit $p = 0.03$. Schematische Druck-Volumen-Kurven beider Gruppen vor und nach MKR sind in Abbildung 6 dargestellt.



A



B

Abbildung 6: Druck-Volumen-Kurve der primären (A) und sekundären (B) Mitralinsuffizienz vor und nach MVR

Die Abbildung zeigt die schematische Darstellung eines rekonstruierten Herzzyklus. Rot = vor MVR; grün = nach MVR, grau = theoretische Druck-Volumen-Beziehung eines herzgesunden linken Ventrikels. Das Volumen (X-Kurve) wird gegen den Druck (Y-Kurve) aufgetragen. Die rote bzw. grüne Gerade repräsentiert die endsystolische Druck-Volumen-Beziehung, die Steigung entspricht der end-systolischen Elastance. Die Steigung der Diagonalen, welche die rote bzw grüne Fläche teilt, bezeichnet man als effektive arterielle Elastance. Sie resultiert aus dem Verhältnis des endsystolischen Drucks zum totalen Schlagvolumen.

	Primäre MI (n=14)			P-Wert	Sekundäre MI (n=32)			
	Baseline	Post-MVR	Standard- abweichung		Baseline	Post-MVR	Standard- Abweichung	
LVEDVi, mL	54±14	48±14	-5.8±7.3	0.02	102±41	94±40	-7.4±12	0.0007
LVESVi, mL	24±4.8	24±7.2	0.2±6.4	0.71	69±36	67±37	-1.8±8.6	0.36
EF, %	54±7.9	49±6.5	-5.9±6.7	0.004	34±11	32±13	-2.4±8.6	0.07
Total SV, mL	55±23	45±17	-10±13	0.004	62±22	51±16	-11±17	0.001
Vorwärts-SV, mL	47±12	46±12	-1.0±7.9	0.51	42±12	41±10	-1.0±12	0.49
Vorwärts-HZV, L/min	3.6±0.8	3.7±0.8	0.1±1.0	0.68	3.0±0.9	3.2±0.8	0.2±1.1	0.16
Vorwärts-HI, L/min/m ²	1.9±0.5	2.0±0.5	0.0±0.6	0.63	1.6±0.5	1.7±0.4	0.1±0.6	0.17
Herzfrequenz, 1/min	79±21	81±18	1.7±11	0.53	73±16	80±14	6.8±15	0.009
GLPS, %	-15±4.4	-12±3.5	2.8±3.2	0.005	-8.5±3.5	-7.7±3.9	0.8±1.5	0.0095
Ees, mmHg/mL	1.8±0.6	2.1±0.7	0.3±0.7	0.22	1.2±0.6	1.3±0.6	0.1±0.5	0.36
PRSW, mmHg	64±16	52±12	-11±13	0.007	51±20	43±12	-7.3±15	0.007
PPI, mmHg/s	343±127	362±86	19±144	0.71	173±92	190±94	17±64	0.12
Ea, mmHg	2.6±1.0	2.6±0.9	0.0±0.6	0.86	2.8±0.6	2.8±0.8	0.1±0.9	0.79
ESMWS, mmHg/cm	73±22	71±19	-1.7±27	0.86	116±36	120±44	4.7±33	0.60
TPR, dynes*sec*cm ⁻⁵	2257±873	2145±620	-112±628	0.54	2551±617	2395±708	-156±735	0.28
SW, mmHg*mL	5264±2052	4052±1368	-1212±1300	0.002	5526±2346	4572±1423	-954±1722	0.002
PVA, mmHg*mL	9339±2947	7446±2534	-1893±1765	0.001	11587±4796	9858±2876	-1730±4296	0.03

Tabelle 5: Hämodynamische Veränderungen bei primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz

Die Werte entsprechen dem Mittelwert \pm SD, Ea, arterielle Elastance, Ees, endsystolische Elastance, EF, Ejektionsfraktion, ESMWS, endsystolischer meridionaler Wandstress, GLP, globale systolische Deformierung; HZV, Herzzeitvolumen, HI, Herzindex, LVEDVi, links-ventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index, LVESVi, links-ventrikulärer endsystolischer Volumen-Index, MI, Mitralinsuffizienz, MVR, Mitralklappen-Reparatur, PPI, Peak Power Index, PRSW, Preload Recrutable Stroke Work, PVA, Druck-Volumen-Fläche

4.5 Intra- und Interobserver-Variabilität

Die Intra- und Interobserver-Variabilität wurde für das LVEDV, LVESV und Vorwärts-Schlagvolumen bestimmt, da aus diesen Messungen weitere Parameter wie die linksventrikuläre Kontraktilität, die Nachlast und die Herzarbeit berechnet wurden. Der Intraobserver-Korrelationskoeffizient entsprach $r = 0.99$ (95%-Konfidenzintervall (CI), 0.96-0.99, $p < 0.0001$), mit einer mittleren Differenz von $4,0 \pm 14,6\text{ml}$ ($p = 0.39$) für das LVEDV, $r = 0.99$ (95% CI, 0.98-0.99, $p < 0.0001$), mittlere Differenz von $0,4 \pm 12,6\text{ml}$ ($p = 0.91$) für das LVESV und $r = 0.89$ (95%-CI, 0.62-0.92, $p = 0.0002$), mittlere Differenz $1,6 \pm 5,4\text{ml}$ ($p = 0.30$) für das Vorwärts-Schlagvolumen.

Die Interobserver-Variabilität betrug $r = 0.93$ (95%-CI, 0.78-0.98, $p < 0.0001$), mit einer mittleren Differenz von $10,3 \pm 34,2\text{ml}$ ($p = 0.44$) für das LVEDV, $r = 0.94$ (95%-CI, 0.80-0.98, $p < 0.0001$), mittlere Differenz von $3,0 \pm 27,0\text{ml}$ ($p = 0.44$) für das LVESV und $r = 0.88$ (95%-CI, 0.63-0.97, $p = 0.0002$), mittlere Differenz von $2,9 \pm 5,4\text{ml}$ ($p = 0.11$) für das Vorwärts-Schlagvolumen.

5. Diskussion

5.1 Beurteilung der Ergebnisse

Die perkutane Mitralklappenreparatur mit dem MitraClip-System reduzierte das linksventrikuläre enddiastolische Volumen. Bei gleichbleibenden linksventrikulären endsystolischen Volumina resultierte eine Abnahme des totalen Schlagvolumens. Die Abnahme des Gesamtschlagvolumens lässt auf eine effektive Reduktion des Regurgitationsvolumens und damit auf eine effektive Therapie schließen. Das Herzzeitvolumen blieb hierbei postinterventionell unverändert. Die linksventrikuläre Kontraktilität als auch die globale linksventrikuläre Nachlast blieben nach Mitralklappenreparatur unverändert. Die reduzierte Druck-Volumen-Fläche bedeutet eine Abnahme der myokardialen Schlagarbeit. Dementsprechend führt die perkutane Mitralklappenreparatur zu einer ökonomisierten kardialen Funktion.

5.1.1 Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Drucks

Die Mitralinsuffizienz verursacht durch das Regurgitationsvolumen eine Volumenbelastung des linken Ventrikels. Daraus resultiert eine linksventrikuläre Dilatation und eine Erhöhung linksventrikulärer Füllungsdrücke, die vorerst – auf Grundlage des Frank-Starling-Mechanismus – das Herzzeitvolumen aufrechterhalten können (Shiels & White 2008). Die grundlegenden Mechanismen, die zu einer sekundären Mitralinsuffizienz führen, sind zum einen die linksventrikuläre Dilatation, die den effektiven Klappenschluss der Mitralklappe verhindert, sowie die meist ischämisch induzierte linksventrikuläre Dysfunktion. Dementsprechend ist die Beurteilung, in wie weit die linksventrikuläre Dilatation Folge oder Ursache der Mitralinsuffizienz ist, schwierig. Aus den Daten wird ersichtlich, dass eine effektive Behandlung der Mitralinsuffizienz zu einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens (LVEDV) sowohl bei primärer, als auch bei sekundärer Mitralinsuffizienz führte. Aktuelle Studien belegen, dass die perkutane Mitralklappenreparatur in gemischten Gruppen von Patienten primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz in ähnlicher Weise zu einer Abnahme des LVEDV führt (Lurz et al. 2015; Gaemperli et al. 2013; Siegel et al. 2011). Dies spricht für eine Volumenbelastung des linken Ventrikels ungeachtet der zugrundeliegenden

Ätiologie. Persistiert die postinterventionelle Reduktion des LVEDV nach 12 Monaten, gilt dies als Anhaltspunkt für eine niedrige Wahrscheinlichkeit eines erneuten Auftretens einer Mitralinsuffizienz (Grayburn et al. 2012). Folglich weist eine Abnahme des LVEDV nach perkutaner Mitralklappenreparatur auf frühe hämodynamische Verbesserungen in Bezug auf die Ladungsbedingungen des linken Ventrikels hin.

5.1.2 Ejektionsfraktion und Vorwärts-Ejektionsfraktion

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) wird von den linksventrikulären enddiastolischen und endsystolischen Volumina bzw. dem totalen Schlagvolumen abgeleitet. Er ist der am häufigsten eingesetzte Parameter zur Beschreibung der linksventrikulären Funktion. Bei Mitralinsuffizienz überschätzt die EF jedoch die eigentliche linksventrikuläre Funktion. Dies beruht auf der Tatsache, dass das totale Schlagvolumen sich aus dem Vorwärtsschlagvolumen und dem Regurgitationsvolumen zusammensetzt und somit eine Zunahme des ausgeworfenen Volumens suggeriert wird. Eine erfolgreiche Intervention vermindert das Regurgitationsvolumen, was sich in einer Abnahme der Ejektionsfraktion postinterventionell widerspiegelt. Demnach scheint die EF zur Evaluierung der systolischen Pumpfunktion nach Mitralklappenreparatur nicht optimal geeignet. Die Vorwärts-Ejektionsfraktion hingegen beschreibt den Anteil des Vorwärtsschlagvolumens bezogen auf das enddiastolische Volumen. Damit wird eine Entkoppelung vom Regurgitationsvolumen erreicht (Kamperidis et al. 2016). In invasiven Messungen korrelierte die Vorwärts-Ejektionsfraktion mit der linksventrikulären Kontraktilität bei primärer Mitralinsuffizienz (Clancy et al. 1985). Aus unseren Daten wird ersichtlich, dass die Vorwärts-EF trotz einer Reduktion der totalen Ejektionsfraktion nach MVR stabil bleibt. Die Vorwärts-EF korrelierte stark mit der linksventrikulären Kontraktilität. Dieser Zusammenhang war enger, als zwischen der totalen EF oder dem GLPS mit der linksventrikulären Kontraktilität. Die Vorwärts-EF ist ein in der Routine-Echokardiographie einfach zu erhebender Parameter, der allerdings besondere Sorgfalt bei der Messung des linksventrikulären Ausflusstrakts bedarf. Der Vorteil gegenüber der totalen Ejektionsfraktion und der globalen systolischen Deformierung besteht in einer weniger ausgeprägten Abhängigkeit von der Vorlast. Dies macht die Vorwärts-

Ejektionsfraktion zu einem geeigneten Parameter zur Beurteilung der linksventrikulären Funktion bei Mitralinsuffizienz.

5.1.3 Abnahme des globalen Strains

Auch der globale Strain nahm nach erfolgreicher Intervention ab. Dies ist nachvollziehbar, da die GLS, wie auch die EF abhängig von der Vorlast ist (Witkowski et al. 2013). Bei Patienten mit Mitralstenose, die mit einer Ballonvalvuloplastie der Mitralklappe behandelt wurden, sind Änderungen der GLS bedingt durch ein verändertes linksventrikuläres enddiastolisches Volumen (Sengupta et al. 2014). Nur wenige Studien haben bisher die frühen Veränderungen der globalen systolischen Deformierung nach Mitralklappenreparatur untersucht. Der Großteil berichtet von einer unveränderten (Lurz et al. 2015; Zuern et al. 2013), oder gesteigerten GLPS mit unveränderter totalen Ejektionsfraktion zum Zeitpunkt der Entlassung (Vitarelli et al. 2015). Nach 3 bis 6 Monaten nahmen jeweils die GLPS und Ejektionsfraktion in diesen Studien zu (Vitarelli et al. 2015; Zuern et al. 2013), was darauf hindeuten könnte, dass eine Verbesserung der GLPS einer Steigerung der Ejektionsfraktion vorausgeht. Dennoch sind weitere Studien notwendig, um die Anpassungsvorgänge hinsichtlich GLPS und EF besser verstehen zu können.

5.1.4 Das Herzzeitvolumen nach MitraClip-Implantation

Andere Untersuchungen kamen zu dem Ergebnis, dass es postinterventionell zu einer akuten Zunahme des Herzzeitvolumens kommt (Siegel et al. 2011; Gaemperli et al. 2013; Gaemperli et al. 2012). Dies konnten wir anhand unseres Registers nicht bestätigen. Im Vergleich zu anderen Studien (Siegel et al. 2011) wurden in unser Patientenkollektiv ein größerer Anteil an Patienten mit sekundärer Mitralinsuffizienz und fortgeschrittener Herzinsuffizienz eingeschlossen. Eine kurzfristig andauernde Verbesserung des Herzzeitvolumens könnte direkt nach perkutaner Mitralklappenreparatur auftreten (Gaemperli et al. 2013), jedoch ist es möglich, dass dieser Effekt nur kurzzeitig oder in einem fortgeschrittenen Herzinsuffizienz-Stadium gar nicht auftritt. Ob die perkutane Mitralklappenreparatur über die Anpassungsfähigkeit des kardiovaskulären Systems tatsächlich eine Verbesserung der körperlichen Leistungsfähigkeit durch Erhöhung des Herzzeitvolumens induziert, bleibt weiterhin zu untersuchen.

5.1.5 Beurteilung des linksventrikulären diastolischen Füllungsdrucks

Als Konsequenz der perkutanen Mitralklappenreparatur erhöht sich der mittlere diastolische Gradient über der Mitralklappe. Dies ist darauf zurückzuführen, dass durch die MitraClip-Implantation eine Doppelöffnung mit einer insgesamt reduzierten Öffnungsfläche der Mitralklappe resultiert (Altiok et al. 2011). Des Weiteren nimmt die frühe myokardiale Relaxation (E') nach Mitralklappenreparatur ab. Womöglich fixiert der MitraClip die Klappensegel, so dass es zu einer Bewegungseinschränkung der Segel als auch des angrenzenden Mitralklappenanulus kommt. Zudem beeinflussen das verringerte Regurgitationsvolumen, als auch die reduzierte Öffnungsfläche der Mitralklappe nach MVR die frühdiastolische, passive Füllung des linken Ventrikels (E-Welle). Aus diesem Grund kann die Berechnung E/E' als Parameter zur Beurteilung des linksventrikulären diastolischen Füllungsdrucks nicht verwendet werden, bis belastbare Studien diesbezüglich vorliegen.

5.1.6 Beurteilung der rechtsventrikulären Funktion

In Bezug auf Anpassungsvorgänge des rechten Ventrikels konnten wir zu diesem frühen Untersuchungszeitpunkt nach MitraClip-Implantation keine relevanten hämodynamischen Veränderungen feststellen. Die rechtsventrikulären Volumina und Funktion, die Regurgitation über der Trikuspidalklappe als auch der rechtsventrikuläre systolische Druck (RVSP) blieben gleich, was in anderen aktuellen Studien bestätigt wurde (Lurz et al. 2015; van Riel et al. 2014). Inwieweit sich der rechte Ventrikel im langfristigen Verlauf an die hämodynamischen Veränderungen nach Mitralklappenreparatur adaptiert, bleibt im Langzeitverlauf zu untersuchen.

5.1.7 Diskussion der Elastance und der linksventrikulären Kontraktilität

Zur Beurteilung der linksventrikulären Kontraktilität wurden nichtinvasive Einzelschlaganalysen eingeführt, die nicht den Limitationen der ladeabhängigen systolischen Parameter wie EF und GLS unterliegen. Änderungen der Vor-, als auch Nachlast bedingen keine signifikante Zu- oder Abnahme der endsystolischen Elastance. Darum gilt sie als lastunabhängiges Maß für die linksventrikuläre Kontraktilität (Burkhoff 2002). Konventionell wird die Ees durch eine invasive Druck-Volumen-Analyse mit einem Conductance-Katheter

abgeleitet, dabei wird die Elastance über die Leitfähigkeit des intrakavitären Blutes gemessen (Pacher et al. 2008). Chen *et al.* etablierte ein nicht-invasives Verfahren zur Bestimmung der endsystolischen Elastance (Chen et al. 2001). Dieses Verfahren beruht auf Einzelschlaganalysen, die durch echokardiographische Messungen und dem nicht-invasiv gemessenen Blutdruck berechnet werden. Aus unseren Daten resultieren ähnliche Werte für die linksventrikuläre Kontraktilität vor und nach Intervention, die wir anhand der endsystolischen Elastance und dem Peak Power Index (PPI), der an die Vorlast maximal angepassten Kraft, bestimmt haben. Unsere Ergebnisse zeigen nach perkutaner Mitralklappenreparatur eine Abnahme der PRSW, die eine verminderte Schlagarbeit nach erfolgreicher Intervention als eine Verschlechterung der linksventrikulären Funktion widerspiegelt, da die Schlagarbeit direkt in die Berechnung der PRSW mit eingeht. Es zeigte sich allerdings bezüglich der Preload Recrutable Stroke Work (PRSW), dass dieser Parameter aufgrund der Abhängigkeit von dem totalen Schlagvolumen bei der Mitralklappeninsuffizienz nicht als lastunabhängig zu betrachten und daher nur eingeschränkt zu verwerthen ist. Eine invasive Studien bestätigte dies (Gaemperli et al. 2013). Die unveränderten Werte der endsystolischen Elastance und des Peak-Power-Index sprechen für eine gleichbleibende linksventrikuläre Kontraktilität. Die Befürchtung einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Kontraktilität durch die veränderten Lastbedingungen nach erfolgreicher Klappenreparatur, indem der Regurgitationsfluss in der Niederdrucksystem (linker Vorhof) beseitigt wird, kann durch die vorliegenden Ergebnisse nicht bestätigt werden. Eine kürzlich durchgeführte invasive Studie, die die akuten prozeduralen Effekte bei perkutaner Mitralklappenreparatur untersucht hat, kommt ebenso zu dem Ergebnis, dass es keine Beeinträchtigung der linksventrikulären Kontraktilität gibt (Gaemperli et al. 2013). Allerdings besteht bei den meisten vergleichbaren Studien das Patientenkollektiv hauptsächlich aus Patienten mit primärer Mitralinsuffizienz und erhaltener systolischer linksventrikulärer Pumpfunktion. Aus unseren Daten mittels nicht-invasiver Druck-Volumen-Analyse wird ersichtlich, dass es vor allem bei Herzinsuffizienz und sekundärer Mitralinsuffizienz keinen Anhaltspunkt für eine Abnahme der linksventrikulären Kontraktilität nach perkutaner Mitralklappenreparatur gibt.

5.1.8 Parameter der Nachlast

Nach perkutaner Mitralklappenreparatur blieben die effektive arterielle Elastance, TPR und die mittlere end-systolische Wandspannung (ESPWS) als Parameter für die Nachlast unverändert. Vor Allem bei herzinsuffizienten Patienten ist es wichtig, eine erhöhte Nachlast zu beachten, da sonst der linke Ventrikel zusätzlich belastet wird. Zudem wird bei erhöhter Nachlast die linksventrikuläre Funktion negativ beeinflusst und eine erhöhte Kontraktionskraft benötigt (Gaasch & Meyer 2008; Gaemperli et al. 2013) .

5.1.9 Reduktion der Druck-Volumen-Fläche

Die Druck-Volumen-Fläche (PVA) repräsentiert die mechanische Gesamtenergie des linken Ventrikels und korreliert direkt mit dem myokardialen Sauerstoffverbrauch (Suga H Hayashi T 1981). Das PVA setzt sich aus der Schlagarbeit und der potenziellen Energie zusammen. Nach perkutaner Mitralklappenreparatur nahm die totale Schlagarbeit ab, wohingegen die potenzielle Energie unverändert bleibt. Dies führte in der Summe zu einer post-interventionell verringerten Druck-Volumen-Fläche. Die Abnahme der Schlagarbeit erklärt sich mit dem verminderten totalen Schlagvolumen, was wiederum auf der Reduktion des Regurgitationsvolumens beruht. Die Reduktion der Druck-Volumen-Fläche war in beiden Patientengruppen mit primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz ersichtlich. Diese Ergebnisse zeigen, dass unabhängig der Entität der Mitralinsuffizienz, es zu vergleichbaren und schon früh auftretenden hämodynamischen Verbesserungen des linken Ventrikels kommt.

5.1.10 Ökonomisierte Funktion nach Klappenreparatur

Das Herzzeitvolumen hat sich nach MitraClip-Implantation nicht verändert. Betrachtet man allerdings das effektive Herzzeitvolumen bezogen auf die geleistete myokardiale Arbeit pro Herzschlag (berechnet als $HZV/(PVA \times HF)$), kam es zu einer Zunahme, d.h. es resultierte eine Steigerung der Effizienz der Herzfunktion. Dies rührt von einer reduzierten Druck-Volumen-Fläche, bei unverändertem Herzzeitvolumen her. Eine weitere neuere Studie kam zu dem gegenteiligen Ergebnis, dass die Zunahme der Ratio $HZV/(PVA \times HF)$ auf einem erhöhten Herzzeitvolumen bei unveränderter Druck-Volumen-Fläche beruht

(Gaemperli et al. 2013). Beide Ergebnisse sprechen für hämodynamische Verbesserungen mit einer ökonomisierten Funktion nach Klappenreparatur.

5.2 Einschränkungen

Die nicht-invasive Druck-Volumen-Analyse ist von der Qualität der echokardiographischen Daten abhängig. Die echokardiographische Untersuchung wurde mit besonderer Sorgfalt durchgeführt, um eine perspektivische Verkürzung des linken Ventrikels zu verhindern und um eine präzise Messung des linksventrikulären Ausflusstrakts sowie die genaue Position der PW-Doppler-Messung zu gewährleisten. Dennoch unterschätzt die 2D-Echokardiographie die linksventrikulären Volumina (Jenkins et al. 2004), was die geringen Regurgitationsvolumina erklären könnte, d.h. die Differenz zwischen dem biplanen Schlagvolumen und dem Vorwärtsschlagvolumen.

Für die Berechnung der endsystolischen Elastance wurde die Systole anhand einer Doppler-Messung im LVOT in eine isovolumetrische und in eine Auswurfphase unterteilt. Bei der Mitralinsuffizienz könnte die eigentliche isovolumetrische Phase aufgrund des verfrühten Rückflusses in den linken Vorhof allerdings verkürzt sein. Dies könnte als systematische Messungenauigkeit gewertet werden. Neueste Studien stützen diesen Ansatz zur Berechnung der Ees bei primärer (Kim et al. 2007) und sekundärer (Guarracino et al. 2013) Mitralinsuffizienz, bei der die Systole in weitere Intervalle unterteilt wird. Nichtsdestotrotz ist die Erhebung invasiver Daten für diese Patienten nicht möglich. Deswegen sind weitere Studien notwendig, um die nicht-invasiven hämodynamischen Daten mit invasiv erhobenen Daten korrelieren zu können.

Außerdem kam es zu einer geringen, aber signifikanten Zunahme der Herzfrequenz nach MVR, was eine veränderte Hämodynamik darstellen und Einfluss auf die Ergebnisse haben könnte. Weitere Studien sollten die perkutane Mitralklappenreparatur mit den chirurgischen Verfahren Mitralklappenersatz oder Mitralklappenreparatur und der medikamentösen Therapie vergleichen. Insbesondere sollte der Schwerpunkt auf die Hämodynamik und dem funktionellen Ergebnis gelegt werden. Da solche Daten fehlen, können derzeit die Ergebnisse der vorliegenden Studie nicht auf verschiedene Patientenpopulationen oder die chirurgische Therapie bezogen werden.

5.3 Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt eine Reduktion der end-diastolischen Volumina nach erfolgreicher perkutaner Mitralklappenreparatur. Das durch die Intervention erfolgreich reduzierte Regurgitationsvolumen führte zu einem verminderten totalen Schlagvolumen und einer reduzierten Ejektionsfraktion, wohingegen das effektive Herzzeitvolumen konstant blieb. Die linksventrikuläre Kontraktilität blieb konstant, was mittels nicht-invasiver Druck-Volumen-Analyse demonstriert wurde. Diese Ergebnisse gehen einher mit einer reduzierten Druck-Volumen-Fläche, die direkt mit einem verminderten myokardialen Sauerstoffverbrauch korreliert. Die Ergebnisse zeigten sich in ähnlicher Weise bei primärer und bei sekundärer Mitralinsuffizienz. Demnach führte die perkutane Mitralklappenreparatur zu einer ökonomisierten kardialen Pumpfunktion bei Patienten mit primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz.

6. Literaturverzeichnis

- Alfieri, O. & De Bonis, M., 2010. The role of the edge-to-edge repair in the surgical treatment of mitral regurgitation: Review articles. *Journal of Cardiac Surgery*, 25(5), pp.536–541.
- Altiok, E. et al., 2011. Percutaneous edge-to-edge mitral valve repair - Analysis of procedural effects by 2D and 3D transesophageal echocardiography with and without color Doppler. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(14), p.E1346.
- Baan, J. et al., 1984. Continuous measurement of left ventricular volume in animals and humans by conductance catheter. *Circulation*, 70(5), pp.812–823.
- Badhwar, V. et al., 2015. The Society of Thoracic Surgeons Mitral Repair/Replacement Composite Score: A Report of The Society of Thoracic Surgeons Quality Measurement Task Force. *The Annals of thoracic surgery*.
- Boekstegers, P. et al., 2013. Interventionelle Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz mit dem MitraClip®-Verfahren. *Der Kardiologe*, 7(2), pp.91–104.
- Du Bois, D. & Du Bois, E.F., 1916. Clinical calorimetry: tenth paper a formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. *Archives of Internal Medicine*, 17(6_2), pp.863–871.
- Burkhoff, D., 2002. Mechanical properties of the heart and its interaction with the vascular system. *Cardiac Physiology, Columbia University*, November, pp.1–23.
- Carson, P. et al., 2013. The STICH Trial (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure). *JACC: Heart Failure*, 1(5), pp.400–408.
- Chen, C.H. et al., 2001. Noninvasive single-beat determination of left ventricular end-systolic elastance in humans. *Journal of the American College of Cardiology*, 38(7), pp.2028–2034.
- Ciarka, A. et al., 2010. Predictors of mitral regurgitation recurrence in patients with heart failure undergoing mitral valve annuloplasty. *The American journal of cardiology*, 106(3), pp.395–401.
- Clancy, K.F. et al., 1985. Forward ejection fraction: a new index of left ventricular function in mitral regurgitation. *American heart journal*, 110(3), pp.658–64.
- Deja, M.A. et al., 2012. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial. *Circulation*, 125(21), pp.2639–2648.
- Feldman, T. et al., 2005. Percutaneous mitral valve repair using the edge-to-edge technique: Six-month results of the EVEREST phase I clinical trial. *Journal of the American College of Cardiology*, 46(11), pp.2134–2140.
- Feldman, T. et al., 2011. Percutaneous repair or surgery for mitral regurgitation. *The New England journal of medicine*, 364(15), pp.1395–406.
- Feldman, T. et al., 2015. Randomized Comparison of Percutaneous Repair and Surgery for Mitral Regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(25), pp.2844–2854.
- Feneley, M.P. et al., 1992. Comparison of preload recruitable stroke work, end-systolic pressure-volume and dP/dtmax-end-diastolic volume relations as indexes of left ventricular contractile performance in patients undergoing

- routine cardiac catheterization. *Journal of the American College of Cardiology*, 19(7), pp.1522–1530.
- Foster, E. et al., 2013. Percutaneous mitral valve repair in the initial EVEREST cohort: evidence of reverse left ventricular remodeling. *Circulation. Cardiovascular imaging*, 6(4), pp.522–30.
- Foster, E. et al., 2007. Quantitative assessment of severity of mitral regurgitation by serial echocardiography in a multicenter clinical trial of percutaneous mitral valve repair. *The American journal of cardiology*, 100(10), pp.1577–1583.
- Gaasch, W.H. & Meyer, T.E., 2008. Left ventricular response to mitral regurgitation: implications for management. *Circulation*, 118(22), pp.2298–303.
- Gaemperli, O. et al., 2012. Acute haemodynamic changes after percutaneous mitral valve repair: relation to mid-term outcomes. *Heart*, 98, pp.126–132.
- Gaemperli, O. et al., 2013. Real-time left ventricular pressure-volume loops during percutaneous mitral valve repair with the mitralclip system. *Circulation*, 127(9), pp.1018–1027.
- Giannini, C. et al., 2014. Integrated reverse left and right ventricular remodelling after MitraClip implantation in functional mitral regurgitation: An echocardiographic study. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 15(1), pp.95–103.
- Glower, D.D. et al., 1985. Linearity of the Frank-Starling relationship in the intact heart: the concept of preload recruitable stroke work. *Circulation*, 71(5), pp.994–1009.
- Goldstein, D. et al., 2016. Two-Year Outcomes of Surgical Treatment of Severe Ischemic Mitral Regurgitation. *New England Journal of Medicine*, 374(4), pp.344–353.
- Grayburn, P.A., Weissman, N.J. & Zamorano, J.L., 2012. Quantitation of mitral regurgitation. *Circulation*, 126(16), pp.2005–17.
- Grossman, W., Jones, D. & McLaurin, L.P., 1975. Wall stress and patterns of hypertrophy in the human left ventricle. *The Journal of clinical investigation*, 56(1), pp.56–64.
- Guarracino, F. et al., 2013. Non invasive evaluation of cardiomechanics in patients undergoing MitralClip procedure. *Cardiovascular ultrasound*, 11, p.13.
- Jenkins, C. et al., 2004. Reproducibility and accuracy of echocardiographic measurements of left ventricular parameters using real-time three-dimensional echocardiography. *Journal of the American College of Cardiology*, 44(4), pp.878–86.
- Kamperidis, V. et al., 2016. Left ventricular systolic function assessment in secondary mitral regurgitation: left ventricular ejection fraction vs. speckle tracking global longitudinal strain. *European heart journal*, 37(10), pp.811–6.
- Kelly, R.P. et al., 1992. Effective arterial elastance as index of arterial vascular load in humans. *Circulation*, 86(2), pp.513–521.
- Kim, Y.J. et al., 2007. Evaluation of left ventricular contractile function using noninvasively determined single-beat end-systolic elastance in mitral regurgitation: experimental validation and clinical application. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 20(9), pp.1086–92.
- Lancellotti, P. et al., 2013. Recommendations for the echocardiographic

- assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*, 14(7), pp.611–44.
- Lang, R.M. et al., 2015. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28, p.1–39.e14.
- Lurz, P. et al., 2015. Assessment of acute changes in ventricular volumes, function, and strain after interventional edge-to-edge repair of mitral regurgitation using cardiac magnetic resonance imaging. *European heart journal cardiovascular Imaging*.
- Marmor, A. & Schneeweiss, A., 1997. Prognostic Value of Noninvasively Obtained Left Ventricular Contractile Reserve in Patients With Severe Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, 29(2), pp.422–428.
- Mihaljevic, T. et al., 2007. Impact of mitral valve annuloplasty combined with revascularization in patients with functional ischemic mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(22), pp.2191–2201.
- Mirabel, M. et al., 2007. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *European Heart Journal*, 28(11), pp.1358–1365.
- Nagueh, S.F. et al., 2009. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 22, pp.107–133.
- Nickenig, G. et al., 2013. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe*, 7(2), pp.76–90.
- Nickenig, G. et al., Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung - und der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. *Kardiologe* 2013, (7), pp.76–90.
- Nkomo, V.T. et al., 2006. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *The Lancet*, 368(9540), pp.1005–1011.
- Pacher, P. et al., 2008. Measurement of cardiac function using pressure-volume conductance catheter technique in mice and rats. *Nature protocols*, 3(9), pp.1422–34.
- Ponikowski, P. et al., 2016. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European Heart Journal*.
- Reichek, N. et al., 1982. Noninvasive determination of left ventricular end-systolic stress: validation of the method and initial application. *Circulation*, 65(1), pp.99–108.
- Reisner, S. a et al., 2004. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 17(6), pp.630–3.
- van Riel, A.C.M.J. et al., 2014. Percutaneous mitral valve repair preserves right ventricular function. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 27(10),

- pp.1098–106.
- Roques, F. et al., 1999. Risk factors and outcome in European cardiac surgery: analysis of the EuroSCORE multinational database of 19030 patients. *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery*, 15(6), pp.816-22–3.
- Rudski, L.G. et al., 2010. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European Society of Cardiology, and t. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 23(7), pp.685-713–8.
- Sengupta, S.P. et al., 2014. Effects of percutaneous balloon mitral valvuloplasty on left ventricular deformation in patients with isolated severe mitral stenosis: A speckle-tracking strain echocardiographic study. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 27(6), pp.639–647.
- Sharir, T. et al., 1994. Ventricular systolic assessment in patients with dilated cardiomyopathy by preload-adjusted maximal power. Validation and noninvasive application. *Circulation*, 89, pp.2045–2053.
- Shiels, H. a & White, E., 2008. The Frank-Starling mechanism in vertebrate cardiac myocytes. *The Journal of experimental biology*, 211(Pt 13), pp.2005–2013.
- Siegel, R.J. et al., 2011. The acute hemodynamic effects of mitralclip therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(16), pp.1658–1665.
- Suga, H., Hayashi, T. & Shirahata, M., 1981. Ventricular systolic pressure-volume area as predictor of cardiac oxygen consumption. *The American journal of physiology*, 240, pp.H39–H44.
- Suga H Hayashi T, S.M.S.S.H.R., 1981. Regression of cardiac oxygen consumption on ventricular pressure-volume area in dog. *Am J Physiol.*, 240(3), pp.320–325.
- Sutton, T.M. et al., 2003. Plasma natriuretic peptide levels increase with symptoms and severity of mitral regurgitation. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(12), pp.2280–2287.
- Vahanian, A. et al., 2012. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012): the Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, 42(4), pp.S1-44.
- Vitarelli, A. et al., 2015. Assessment of Biventricular Function by Three-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Secondary Mitral Regurgitation after Repair with the MitraClip System. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*, 28(9), pp.1070–82.
- Witkowski, T.G. et al., 2013. Global longitudinal strain predicts left ventricular dysfunction after mitral valve repair. *European Heart Journal Cardiovascular Imaging*, 14(1), pp.69–76.
- Zuern, C.S. et al., 2013. Reverse left ventricular remodeling after percutaneous mitral valve repair: Strain analysis by speckle tracking echocardiography and cardiac magnetic resonance imaging. *International Journal of Cardiology*, 168(5), pp.4983–4985.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schema einer Druck-Volumen-Kurve des linken Ventrikels ..	- 16 -
Abbildung 2: Darstellung der echokardiographischen Parameter.....	- 24 -
Abbildung 3: Rekonstruktion der Druck-Volumen-Beziehung nach MVR ...	- 26 -
Abbildung 4: Ökonomisierte kardiale Funktion nach MVR	- 28 -
Abbildung 5: Parameter der LV-Kontraktilität, Nachlast und myokardialen Energetik.....	- 29 -
Abbildung 6: Druck-Volumen-Kurve der primären und sekundären Mitralinsuffizienz vor und nach MVR	- 33 -

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ursachen und Mechanismen der Mitralinsuffizienz (Nickenig et al. 2013).....	- 2 -
Tabelle 2: Patientencharakteristika.....	- 21 -
Tabelle 3: Echokardiographische Parameter prä- und postinterventionell...	- 25 -
Tabelle 4: Parameter der Nachlast, der Kontraktilität und der myokardialen Energetik.....	- 30 -
Tabelle 5: Hämodynamische Veränderungen bei primärer und sekundärer Mitralinsuffizienz.....	- 35 -

9. Abkürzungsverzeichnis

BNP	B-natriuretisches Peptid
bzw.	Beziehungsweise
CI	Konfidenzintervall
d.h.	das heißt
E'	Frühdiaastolische Gewebedopplergeschwindigkeit am Mitralklappenanulus
Ea	Arterielle Elastance
EDV	Enddiastolisches Volumen
Ees	Endsystolische Elastance
EF	Ejektionsfraktion
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate
Epot	Potenzielle Energie
EROA	Effektive Regurgitationsöffnungsfläche
ESP	Endsystolischer Druck
ESPVR	Endsystolische Druck-Volumen-Beziehung
ESV	Endsystolisches Volumen
et al.	Et alia; lat. und andere
GLPS	Global Logitudinal Peak Systolic Strain; dt.: globale systolische longitudinale Deformierung
HZV	Herzzeitvolumen
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linker Vorhof
LV	Linker Ventrikel
LVEDV	Linksventrikuläres enddiastolisches Volumen
LVEDVi	Linksventrikulärer enddiastolischer Volumen-Index
LVESV	Linksventrikuläres endsystolisches Volumen
LVESVi	Linksventrikulärer endsystolischer Volumen-Index
LVOT	Linksventrikulärer Ausflusstrakt
MAPSE	Mitral annular plane systolic excursion; dt.: systolische longitudinale Bewegung der Mitralklappenebene
MI	Mitralinsuffizienz
MKR	Chirurgische Mitralklappenrekonstruktion

M-Mode	Motion-Mode
MV	Mitralklappe
MVR	Mitralklappenreparatur
NT	N-terminal
NYHA	New York Heart Association
Pes	Endsystolischer Druck
PPI	Peak-Power-Index
PRSW	Preload recruitable stroke work
PVA	Druck-Volumen-Fläche
PVR	Druck-Volumen-Beziehung
PW	Pulsed-wave
P-Wert	Irrtumswahrscheinlichkeit
r	Korrelationskoeffizient
RR	Blutdruck, gemessen nach Riva-Rocci
RRdia	Diastolischer Blutdruck
RRmean	Mittlerer Blutdruck
RRsys	Systolischer Blutdruck
RVSP	Rechtsventrikulärer systolischer Druck
STS	Society of Thoracic Surgeons
SV	Schlagvolumen
SW	Schlagarbeit
Tab.	Tabelle
TAPSE	Tricuspid annular plane systolic excursion; dt.: systolische longitudinale Bewegung der Trikuspidalklappenebene
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TPR	Totaler peripherer Widerstand
TVR	Totaler vaskulärer Widerstand
VC	Vena contracta

10. Publikationen und Abstracts

Publikationen

Lavall D, Reil J.C., **Segura Schmitz L**, Mehrer M, Schirmer S. H. Böhm M, Laufs U. Early hemodynamic improvement after percutaneous mitral valve repair evaluated by noninvasive pressure-volume analysis. Journal of the American Society of Echocardiography, 2016, *in press*

Abstracts

Lucia Segura Schmitz, Daniel Lavall, Jan-Christian Reil, Stephan H. Schirmer¹, Michael Böhm, Ulrich Laufs. *Frühe hämodynamische Veränderungen nach perkutaner Mitralklappenintervention anhand nicht-invasiver Druck-Volumen-Analyse*“ 60. Jahreskongress der Saarland-Pfälzischen Internistengesellschaft, April 2016.

Daniel Lavall, **Lucia Segura Schmitz**, Jan-Christian Reil, Stephan H. Schirmer, Michael Böhm, Ulrich Laufs. Early hemodynamic improvement after percutaneous mitral valve repair evaluated by noninvasive pressure-volume analysis. ESC Heart Failure Congress, 2016

Daniel Lavall, Jan-Christian Reil, **Lucia Segura**, Stephan H. Schirmer, Michael Böhm, Ulrich Laufs. Percutaneous mitral valve repair acutely improves left ventricular hemodynamic assessed by echocardiographic single beat analysis. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, 2015

Daniel Lavall, Jan-Christian Reil, **Lucia Segura**, Stephan H. Schirmer, Michael Böhm, Ulrich Laufs. Percutaneous mitral valve repair improves left ventricular hemodynamics assessed by echocardiographic single beat analysis. ESC Heart Failure Congress, 2015

11. Danksagung

Hiermit möchte ich allen danken, die mich fortwährend unterstützt und maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Allen voran danke ich meinem Betreuer Herrn Dr. Daniel Lavall für die außerordentliche Unterstützung und konstruktive Kritik. Stets konnte ich mich für wertvolle Ratschläge und Gedankenanstöße an ihn wenden.

Dr. med. Jan Reil danke ich für die Einarbeitung und Unterstützung insbesondere zu Beginn der Promotionsarbeit.

Meinem Doktorvater Prof. Ulrich Laufs danke ich für die Vergabe dieses interessanten Promotionsthemas und das fachliche Feedback zu meiner Arbeit.